Santé et Bien-être social Canada
Health and Welfare Canada

Progrès biotechnologiques dans le diagnostic et le traitement des troubles mentaux

Canada

88-00532/

PROGRÈS BIOTECHNOLOGIQUES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES TROUBLES MENTAUX

Compte rendu d'un colloque national parrainé par
la Division de la santé mentale
de Santé et Bien-être social Canada
et
le Comité consultatif de la recherche
en santé mentale

5-6-7 février 1985
Toronto (Ontario), Canada

Publication autorisée par le ministre de la Santé nationale
et du Bien-être social

Les opinions exprimées dans ces articles sont celles de leurs auteurs respectifs et ne reflètent pas nécessairement la politique officielle du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

Also available in English under the title "Biotechnological Advances in the Diagnosis and Treatment of Psychiatric Disorders".

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada 1987

N° de cat. H34-30/1987F

ISBN 0-662-94213-2

AVANT-PROPOS ET REMERCIEMENTS

Ces dernières années, on a assisté à une évolution rapide des sciences biologiques et de la biotechnologie, laissant présager d'importantes retombées très prometteuses pour ceux qui oeuvrent dans le domaine des soins de la santé mentale. Ce colloque avait pour but d'évaluer l'impact de ces progrès sur les méthodes de diagnostic et de traitement et sur la planification des services.

On ne saurait trop souligner le travail et l'enthousiasme de ceux qui ont participé à la mise sur pied de ce colloque - le Groupe consultatif de la recherche en santé mentale, présidé par le Dr Roger Bland d'Edmonton, qui en a élaboré la formule et le thème, les auteurs des communications, les présidents des séances de travail, et le comité de planification, ainsi que les directeurs des divisions provinciales de la santé mentale qui ont assisté à cet événement et y ont apporté leur appui.

B. Wattie, Ph.D.
Directrice
Division de la santé mentale
Santé et Bien-être social Canada

Comité de planification

Dr Roger Bland, président
Dr Morton Beiser
Dr Alan Boulton
Dr J. Clayton
Dr M. Dongier
Dr D. Streiner
Dr V. Vikis-Freibergs
Dr Brenda Wattie
Mme Ivy Williams

Présidents des séances de travail

Première journée

Dr V. Vikis-Freibergs
Dr A. Munro

Deuxième journée

Dr A. Boulton
Dr G. Heseltine

Troisième journée

Dr A. Leighton

Les communications sont réparties en trois sections selon les trois principaux objectifs du colloque.

La première partie traite des progrès biotechnologiques en ce qui concerne le diagnostic, le traitement et la prise en charge clinique.

La deuxième partie se penche sur les nouvelles méthodologies de recherche et de mise au point des médicaments et passe en revue les ressources existantes, aussi bien humaines que matérielles.

La troisième partie fait le compte rendu de certains aspects de la recherche tant du point de vue social et économique que du point de vue de la formation des chercheurs.

Alors que le développement de la recherche, au Canada, se fait de plus en plus rapidement et que l'on se retrouve devant une connaissance de plus en plus complexe, la capacité de communiquer et d'assimiler ses implications est plus limitée. Il s'agit là d'un problème abordé à maintes reprises tout au long de ce colloque et on propose des solutions dont les répercussions concernent les chercheurs, les divers paliers de gouvernement et les universités.

TABLE DES MATIÈRES

Page

PREMIÈRE PARTIE : ANALYSE CRITIQUE DES PROGRÈS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Les troubles schizophréniques

Progrès récents dans le traitement de la schizophrénie et de la dyskinésie tardive et utilisation du dosage radiologique des récepteurs neuroleptiques
G. Chouinard, M.D. 1

La technologie dans le diagnostic de la schizophrénie : la recherche d'un marqueur biologique
M.V. Seeman, M.D. 25

Les troubles de l'affectivité

Progrès biotechnologiques dans le traitement des troubles de l'affectivité
B.D. Jones, M.D. 45

Les démences

Le diagnostic clinique de la démence
H. Merskey, M.D. 69

Les progrès récents dans le diagnostic clinique de la démence sénile de type Alzheimer
M.J. Ball, M.D. 83

L'alcoolisme

Diagnostic et traitement de l'alcoolisme
C.S. Mellor, M.D. 89

L'alcoolisme congénital et le dépistage des sujets à haut risque
M. Dongier, M.D. 99

Les troubles anxieux

Étude critique des progrès diagnostiques et thérapeutiques : diagnostic et psychothérapie
R.C. Bowen, M.D. 111

Page

Réflexions

Observations de Alastair MUNRO, qui a présidé l'une des séances au cours desquelles les documents précédents ont été présentés..... 123

DEUXIÈME PARTIE : LES PROGRÈS BIOTECHNOLOGIQUES RÉCENTS

Les répercussions de la biologie moléculaire

Utilisation de la biologie moléculaire pour étudier la fonction cérébrale
M. Chrétien, M.D.
C. Lazure
N.G. Seidah 129

Le dosage radio-immunologique

Progrès réalisés dans le développement des dosages radio-immunologiques pour les médicaments utilisés dans le traitement des maladies mentales
G. McKay, Ph.D.
K.K. Midha, Ph.D. 157

Les techniques de diagnostic électrophysiologique

Convergence des mesures neuropsychologiques et des mesures électro-encéphalographiques dans les psychoses endogènes
P. Flor-Henry, M.D. 177

Biologie moléculaire, biologie cellulaire, recherche sur les médicaments et comportement humain
J. Fraser Mustard, M.D. 185

Recherche et développement au Canada
A.J. Moriarity, M.D. 195

Discussion de la deuxième partie
J.M. Cleghorn, M.D. 203

Page

TROISIÈME PARTIE : CONSIDÉRATIONS SOCIO-ÉCONOMIQUES ET HUMAINES

Évaluations économiques du traitement des maladies mentales
Pran Manga, Ph.D. 209

Les progrès biotechnologiques et l'élaboration de réseaux de services de santé mentale
Michael Dear, Ph.D. 223

Le cours d'évaluation critique
David L. Streiner, Ph.D. 237

Discussion et synthèse
J.M. Cleghorn, M.D. 257

PREMIÈRE PARTIE

ANALYSE CRITIQUE DES PROGRÈS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

LES TROUBLES SCHIZOPHRÉNIQUES

PROGRÈS RÉCENTS DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRÉNIE ET DE LA DYSKINÉSIE TARDIVE ET UTILISATION DU DOSAGE RADIOLOGIQUE DES RÉCEPTEURS NEUROLEPTIQUES

GUY CHOUINARD, M.D., M.Sc. (Pharmacol.)
F.R.C.P.(C), F.A.P.A.

Centre de psychopharmacologie clinique, Institut Allan Memorial, Hôpital Royal Victoria, Département de psychiatrie, Université McGill et Centre de recherche en psychiatrie, Hôpital Louis-H. Lafontaine, Montréal (Québec)

RÉSUMÉ

Les neuroleptiques demeurent des médicaments très importants dans le traitement de la schizophrénie, tant chez les patients hospitalisés que chez les patients non hospitalisés, non seulement pour lutter contre la psychose et prévenir les rechutes et les séjours répétés à l'hôpital, mais également pour permettre à d'autres formes de traitement d'être efficaces et d'améliorer l'adaptation sociale des patients. Il est donc souhaitable que la recherche d'agents bloquant plus spécifiquement les récepteurs dopaminergiques et de substances qui renforcent l'effet des neuroleptiques donnent un traitement efficace de la schizophrénie tout en présentant le moins d'effets secondaires débilitants possible. En attendant, les traitements palliatifs à l'aide de médicaments d'appoint peuvent être nécessaires pour prévenir les complications à long terme associées au traitement par les neuroleptiques.

I. PROGRÈS RÉCENTS DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRÉNIE

La schizophrénie ne cesse d'être un grave problème de santé extrêmement fréquent. La probabilité qu'un individu développe une schizophrénie au cours de sa vie est de 1 %. Au Canada, il y a chaque année trente à quarante mille épisodes de psychose à caractère schizophrénique nécessitant un traitement.

L'administration de neuroleptiques constitue le traitement le plus efficace, tant en clinique interne pour traiter les psychoses aiguës qu'en clinique externe pour maintenir les individus schizophrènes en rémission. L'utilisation de ces médicaments augmente également l'efficacité d'autres formes de traitement comme la socio-thérapie et la thérapie familiale. En dépit de l'utilisation des neuroleptiques, 50 % des lits d'hôpital sont toutefois occupés par des patients souffrant de schizophrénie et seulement 15 % des malades qui ont quitté l'hôpital n'y sont pas revenus au bout de deux ans. De plus, la morbidité associée à l'utilisation des neuroleptiques et qui se manifeste sous la forme d'effets secondaires irréversibles

comme la dyskinésie tardive, est très inquiétante. Des études récentes indiquent qu'au moins 30 % des schizophrènes traités au moyen d'un neuroleptique feront de la dyskinésie tardive, un trouble neurologique qui peut être irréversible. Il est difficile de déterminer avec précision l'incidence de la dyskinésie tardive car les neuroleptiques eux-mêmes ont tendance à masquer la présence de ce trouble. De plus, des données indiquent que les neuroleptiques peuvent provoquer une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques dans les régions du cerveau (mésolimbiques) où ces médicaments ont un effet thérapeutique et peuvent mener à une forme de psychose réactionnelle ou d'hypersensibilité qui peut forcer les gens affectés à prendre des médicaments tout le reste de leur vie. Ces considérations ont accentué les efforts de recherche en vue de trouver de nouveaux médicaments pour traiter la schizophrénie.

BW234U

Le BW234U, un dérivé du diméthylpipérazinyl-propylcarbazole, est un nouveau neuroleptique puissant. Des expériences sur les animaux (1) indiquent que le BW234U produit des effets antagonistes au niveau des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques dans les régions mésolimbiques, sans affecter le système dopaminergique nigro-strié. Le BW234U, dans un large éventail de doses, n'augmente pas le taux plasmatique de prolactine chez les humains (2), ce qui indique qu'il n'y a pas blocage des récepteurs dopaminergiques (DA) dans le système hypothalamus-hypophyse. Des études de liaison in vitro à l'aide de spiropéridol ou de dopamine marqués comme ligands n'ont pas réussi à mettre en évidence de fortes propriétés de liaison du BW234U aux récepteurs dopaminergiques.

Nous avons effectué une étude clinique de début de phase II du BW234U dans le traitement de la schizophrénie aiguë chez des patients récemment admis à l'hôpital (2). Seize schizophrènes, venant tout juste d'être admis d'urgence, ont été soumis à une période d'élimination de trois à six jours avant d'être traités pendant quatre semaines avec du BW234U. Huit patients ont manifesté une amélioration moyenne ou marquée des symptômes de la schizophrénie et il y a eu une diminution significative ($p < .001$) du score moyen des impressions cliniques globales chez tous les patients. Quatre patients n'ont pas terminé l'étude, deux à cause d'un mauvais effet du traitement, un autre à cause d'une crise d'épilepsie et le dernier à cause d'une perte de conscience d'origine inconnue. Le BW234U ne semble pas avoir d'activité neuroleptique dans le plasma (d'après le dosage radiologique des récepteurs), n'augmente pas la concentration plasmatique de prolactine et ne semble pas provoquer de parkinsonisme. Le score total de mouvements dyskinésiques avait tendance à augmenter ($p < .10$) chez les patients, ce qui peut s'expliquer par l'effet de "démasquage" provoqué par le retrait des neuroleptiques. De plus, le médicament semble avoir un effet sédatif minime ou inexistant. Le BW234U a l'inconvénient, à des doses élevées comme 500 mg/jour, d'affecter le système nerveux central, en causant des tremblements, des fasciculations musculaires, des anomalies de l'EEG et des crises d'épilepsie. Des études cliniques contrôlées sur le BW234U dans le traitement de la schizophrénie semblent justifiées.

Rémoxipride

Les neuroleptiques classiques sont considérés comme non spécifiques et exercent leur action dans toutes les régions dopaminergiques du cerveau : ils augmentent le taux de prolactine, provoquent le parkinsonisme et combattent la maladie de Gilles de La Tourette; ils ont de plus des propriétés anti-dépressives, anti-maniques et anti-schizophréniques. Les affinités relatives in vitro pour les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2 différencient les neuroleptiques classiques comme la fluphénazine (qui bloque relativement également les récepteurs D_1 et D_2) de l'halopéridol qui est censé avoir deux cents fois plus d'affinité pour le récepteur D_2 que pour le récepteur D_1 et du pimozide qui a 900 fois plus d'affinité pour le récepteur D_2 que pour le récepteur D_1 (3). Fait intéressant à noter, le rémoxipride, un dérivé S(-)-3-bromo-N-[1-éthyl-2-pyrrolidinyl) méthyl]-2,6-diméthoxy-benzamide monohydrate, ne semble pas avoir d'affinité pour les récepteurs D_1 et semble donc par conséquent un agent qui bloque exclusivement les récepteurs D_2 (4). De plus, on a découvert que le rémoxipride exerçait surtout ses effets dans les neurones dopaminergiques mésolimbiques et extrastriataux (4).

Nous avons effectué une étude clinique de début de phase II du rémoxipride dans le traitement de vingt schizophrènes hospitalisés, présentant ou ne présentant pas de crise aiguë.

Vingt schizophrènes hospitalisés, satisfaisant aux critères du DSM-III, ont été soumis à une période d'élimination de quatre jours avec administration d'un placebo; ils ont ensuite été traités au rémoxipride pendant six semaines. Tous les patients ont complété l'étude clinique. Dix patients ont vu leurs symptômes de schizophrénie diminuer de façon marquée, et on a observé une diminution significative ($p < .05$) du score moyen des impressions cliniques globales déterminant la gravité de la maladie et une diminution du score total de la BPRS chez tous les patients. On a observé que le rémoxipride causait moins de parkinsonisme que le traitement précédent aux neuroleptiques et qu'il avait un effet moins masquant sur la dyskinésie tardive. Le médicament ne semblait pas avoir d'activité neuroleptique dans le plasma, d'après les mesures du dosage radiologique des récepteurs à l'aide de [3H] - spipérone comme ligand, n'augmentait pas la concentration plasmatique de prolactine aux concentrations d'équilibre mais produisait une concentration de pointe de courte durée peu après l'administration.

Les effets indésirables rapportés ou observés étaient bénins et comprenaient : de l'acathisie (n=9), de la fatigue (n=7) et de l'insomnie (n=7). Le rémoxipride diminuait de façon significative ($p < .05$, test de t apparié) la tension artérielle en décubitus à la fin de l'étude clinique et produisait également une diminution faible mais significative ($p < .001$, test de t apparié) du poids corporel moyen. Le rémoxipride semble avoir peu d'effet sédatif.

Le taux de prolactine obtenu à l'équilibre n'était pas tellement différent du taux moyen mesuré avant le traitement. Par ailleurs, il y avait une augmentation marquée du taux de prolactine chez les sujets masculins et

féminins une heure après la prise du médicament, ce qui confirme le fait que le rémoxipride a un effet sur le système hypophysaire.

L'absence d'activité neuroleptique dans le sérum, d'après le dosage radiologique des récepteurs à l'aide de [^{3}H]-spipérone, indique que d'autres ligands doivent être utilisés pour mesurer les récepteurs D_2 dans les études du rémoxipride chez l'humain.

À la lumière des résultats de cette étude qui soulignent l'importance du blocage des récepteurs D_2 pour obtenir un effet anti-schizophrénique, des études cliniques contrôlées sur le rémoxipride dans le traitement de la schizophrénie s'avèrent également justifiées.

Rubidium

Le rubidium fait partie du groupe IA du tableau périodique, qui comprend trois éléments d'une importance physiologique majeure (H, Na, K) et un élément (Li) dont la valeur thérapeutique est reconnue dans les cas de psychose maniaco-dépressive. Le Na et le Li présentent quelque similitude tant au plan physiologique qu'au plan chimique alors que le K, le Rb et le Cs ont tendance à avoir des propriétés semblables (5). On trouve du rubidium (Rb) dans pratiquement tous les tissus animaux et sa concentration est de l'ordre de 2×10^{-3} à 6×10^{-3} pour cent du poids sec. La concentration du K est habituellement environ 300 à 800 fois plus élevée (5). On a signalé que le Rb pouvait remplacer le K dans plusieurs systèmes physiologiques (6-10). Chez les animaux de laboratoire privés de K dans leur régime, le Rb peut servir temporairement de substitut (5). Les études montrent que le Rb, après injection ou ingestion, est absorbé et distribué rapidement dans tous les tissus de l'organisme (11). Les études portant sur les taux de Rb qu'on retrouve naturellement chez l'homme montrent que le ratio Rb/K est presque constant dans le débit urinaire. L'excrétion de Rb varie de jour en jour mais elle correspond à long terme à l'ingestion de K (11). Il existe donc une bonne raison d'émettre l'hypothèse que l'organisme a tendance à traiter le Rb comme le K et que les mécanismes qui entrent en action normalement dans le métabolisme du K agissent également pour le rubidium.

Les effets du Rb sur le comportement sont à bien des égards opposés à ceux du lithium. Le lithium entre en compétition avec le Na, et il y a tout lieu de croire que, chez le patient traité au lithium, il y a modification du flux de sodium à travers la membrane. Cela produit une modification des propriétés électriques de la cellule. On peut énoncer une hypothèse semblable pour le Rb. Le Rb peut entrer en compétition avec le K et s'y substituer à l'endroit où on en retrouve le plus dans la cellule. Le flux intracellulaire-extracellulaire de K joue un rôle important dans l'électrogenèse de l'influx nerveux et le Rb peut, en se substituant au K, modifier de façon significative les propriétés du neurone à la manière du lithium. On peut supposer qu'une modification des propriétés électriques du neurone peut produire des changements dans le mécanisme (c'est-à-dire le renouvellement) des substances agissant comme neurotransmetteurs. Ces hypothèses s'appuient sur l'examen d'EEG, de nerfs isolés, de préparations

de nerfs et de muscles, de même que de neurones individuels (12-14).

Le rubidium en psychiatrie - On a montré que le rubidium pouvait produire des effets marqués sur le comportement des animaux, notamment une augmentation de l'activité et de l'agressivité. On pourrait penser que cela ait un effet positif chez les schizophrènes repliés sur eux-mêmes et apathiques. Les effets du rubidium sont en général opposés à ceux du lithium. Le lithium ne semble pas avoir de propriétés antipsychotiques chez la plupart des schizophrènes. Le rubidium, dont les propriétés physiologiques sont différentes de celles du lithium, pourrait avoir des effets positifs chez les schizophrènes, surtout ceux qui ont des symptômes résiduels importants, et également pour une proportion élevée des schizophrènes car la plupart d'entre eux ne reviennent jamais complètement à une vie normale. Étant donné que le rubidium, comme les neuroleptiques, a la propriété d'augmenter le renouvellement des catécholamines (15,16), nous étions d'avis qu'il pouvait avoir un effet thérapeutique chez les schizophrènes, un effet potentialisateur ou synergique. Les trois essais cliniques que nous avons effectués jusqu'à maintenant confirment cette hypothèse. Les neuroleptiques influencent le métabolisme des catécholamines de deux façons : ils bloquent les récepteurs dopaminergiques et les récepteurs noradrénergiques et ils augmentent le renouvellement des catécholamines (17,18). Toutefois, cet effet des neuroleptiques sur le renouvellement des catécholamines semble disparaître avec le temps, de sorte qu'on pourrait émettre l'hypothèse que le rubidium empêche ce phénomène de se produire et prévient ainsi l'apparition de la dyskinésie tardive. L'autre hypothèse pouvant expliquer l'effet du rubidium chez les schizophrènes a trait à son effet sur la sérotonine. Donaldson et coll. ont observé une augmentation modeste mais significative du taux de sérotonine après l'injection de chlorure de rubidium chez la souris (19). En fait, on n'a jamais complètement écarté le rôle de la sérotonine dans la schizophrénie depuis que Wyatt et coll. ont montré que le 5-hydroxytryptophane et un inhibiteur de la dopa décarboxylase apportaient une amélioration (20). Quel que soit le mécanisme d'action du rubidium, une étude plus poussée de ses effets semble justifiée, étant donné surtout les effets secondaires importants à long terme des neuroleptiques et leur effet thérapeutique limité avec le temps. En ce qui concerne l'effet du rubidium sur la dépression, on ne peut conclure pour le moment.

Fieve et coll. ont été les premiers à étudier l'effet du rubidium sur les maladies mentales et à administrer du rubidium à des patients déprimés (21). Nous étions par ailleurs d'avis que le rubidium pouvait avoir un effet thérapeutique chez les schizophrènes et nous avons effectué trois études contrôlées à double insu sur l'effet du rubidium chez des schizophrènes chroniques hospitalisés, et une quatrième est en cours.

Première étude - Il s'agissait d'une étude contrôlée avec placebo et administration d'une dose unique; quatre doses différentes de rubidium ont été administrées à différents schizophrènes (Chouinard G., Annable L., Commun Psychopharmacol, 1977). Les patients ont continué de prendre leur dose d'entretien de neuroleptique. Cette étude avait pour but de déterminer si le rubidium avait un effet et, le cas échéant, de déterminer la dose optimale et la fréquence à laquelle le médicament devrait être

administré. On a également évalué la demi-vie du rubidium. Les résultats ont été encourageants et nous ont donné à penser que le rubidium pouvait augmenter l'activité et la vigilance de ces patients; l'effet maximal est apparu environ deux à trois semaines après l'ingestion.

Deuxième étude - Nous avons ensuite effectué une étude contrôlée à double insu qui a duré trois mois, pour comparer une dose de rubidium de 1 g une fois par mois et un placebo chez des schizophrènes recevant un neuroleptique d'entretien (Chouinard G., New Research Abstract, APA 1979). La première dose de rubidium a semblé causer une aggravation temporaire des troubles du cours de la pensée, mais ce problème a disparu après les deuxième et troisième doses, et l'état des patients traités au rubidium a eu tendance à s'améliorer de façon significative par rapport au groupe témoin. Ces résultats ont été confirmés par une corrélation significative entre le taux de rubidium dans le sérum et la diminution du repliement affectif après deux semaines et entre le taux de rubidium dans le sérum et l'amélioration des troubles du cours de la pensée après huit semaines. Pour expliquer cette réponse biphasique, nous avons avancé l'hypothèse que le rubidium désensibilisait graduellement les neurones hypersensibles à l'excitation de la dopamine et qui sont responsables de l'apparition des symptômes positifs, et que le temps nécessaire pour produire cette désensibilisation expliquait le retard observé dans l'amélioration de l'état du malade. Le rubidium semblait également avoir un effet positif sur la dyskinésie tardive. Le rubidium produisait également une certaine augmentation du taux de prolactine, et cette augmentation semblait spécifique étant donné qu'elle correspondait à la concentration du rubidium dans le sérum.

Troisième étude - La troisième étude était semblable aux deux autres mais elle a duré six mois et on a également diminué de 25 % la dose de neuroleptique au bout de trois mois (Chouinard G., Annable L., Abstract, Society of Biological Psychiatry, 1983). Le rubidium a amélioré de façon significative les troubles du cours de la pensée et l'état psychopathologique général après trois mois de traitement, et ces améliorations ont persisté pendant la période de retrait partiel des neuroleptiques. Contrairement au groupe témoin, chez lequel la diminution de la dose de neuroleptique avait tendance à produire une rechute exigeant l'administration de chlorpromazine, les patients traités au rubidium ont montré peu de signes de rechute. On a encore observé une réponse biphasique au traitement : d'abord une aggravation puis une amélioration de l'état psychopathologique. Ces résultats confirment notre hypothèse expliquant le mécanisme d'action du rubidium, en ce sens qu'en augmentant le renouvellement des catécholamines sans bloquer les récepteurs dopaminergiques, le rubidium peut graduellement désensibiliser les neurones hypersensibles excités par la dopamine et qui sont responsables des symptômes chez les schizophrènes. Nous n'avons observé aucun effet toxique au cours de ces études. Contrairement à d'autres traitements, comme le traitement à l'alpha-méthyldopa et à l'alpha-méthylparatyrosine, dont on a rapporté qu'ils augmentaient l'effet des neuroleptiques, le traitement au rubidium n'exacerbe pas la dyskinésie tardive et, dans certains cas, il y a amélioration. Ces résultats sont compatibles avec l'effet hypothétique du rubidium sur le renouvellement des catécholamines. Nous n'avons observé

d'effets secondaires importants chez aucun des patients. Par conséquent, le rubidium pourrait avoir un effet unique en ce sens qu'il pourrait peut-être permettre de diminuer la prise de neuroleptique chez les schizophrènes chroniques, tout en évitant pratiquement les rechutes et l'augmentation de l'incidence de la dyskinésie tardive.

Quatrième étude - Nous avons commencé une quatrième étude sur le rubidium dans laquelle nous retirons progressivement jusqu'à 50 % de la dose de neuroleptique sur une période de neuf mois dans un groupe de schizophrènes chroniques hospitalisés. Trente-deux patients participent à l'étude jusqu'à maintenant et le dernier groupe terminera l'étude bientôt. Cette étude nous permettra de déterminer dans quelle mesure on peut diminuer la dose de neuroleptique lorsque le rubidium est utilisé comme médicament d'appoint.

Conclusion - Nous avons décrit trois protocoles faisant appel à des médicaments qui peuvent améliorer le traitement des schizophrènes. Le premier nouveau traitement proposé comportait l'utilisation d'une substance qui diminue la fonction dopaminergique dans la région mésolimbique du cerveau, suivant un mécanisme d'action qui diffère de celui des neuroleptiques, c'est-à-dire qu'il ne bloque pas les récepteurs dopaminergiques. Cette approche pourrait être la meilleure car elle permettrait non seulement de prévenir le développement de l'hypersensibilité dopaminergique responsable de la dyskinésie tardive dans la région du néostriatum mais elle permettrait également d'éviter l'hypersensibilité. La seconde approche permettrait de traiter avec succès des schizophrènes sans les effets secondaires associés au traitement de la dyskinésie tardive par les neuroleptiques. Les médicaments utilisés dans cette méthode de traitement agissent suivant le mécanisme classique des neuroleptiques et bloquent la dopamine mais ils sont plus spécifiques pour les récepteurs dopaminergiques D_2 et pour les régions dopaminergiques à l'extérieur du néostriatum et ils ne présenteraient donc pas l'inconvénient de provoquer une dyskinésie tardive mais pourraient être associés à une psychose tardive ou à une psychose d'hypersensibilité. La troisième approche constitue un traitement palliatif à l'aide d'un sel de rubidium, un oligo-élément, dans le but de prévenir la dyskinésie tardive et la psychose d'hypersensibilité en diminuant la dose de neuroleptique nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique et diminuer les effets secondaires. L'avantage de cette approche est que, après une période de stabilisation, les patients pourraient prendre du rubidium par voie buccale une fois par mois et la dose de neuroleptique pourrait être diminuée jusqu'à 50 %. À ce stade, le rubidium peut produire un effet thérapeutique significatif et permettre de réduire la dose de neuroleptique jusqu'à 25 % par comparaison à des patients qui ont reçu un placebo à la place du rubidium. Si des études ultérieures confirment qu'il est possible de diminuer davantage la dose de neuroleptique, cette méthode constituera certainement un progrès thérapeutique important, en attendant de disposer de médicaments n'entraînant pas, comme les neuroleptiques utilisés actuellement, des effets secondaires à long terme.

II. DYSKINÉSIE TARDIVE

Neurophysiologie - L'hypothèse la plus généralement acceptée pour expliquer la manifestation clinique de la dyskinésie tardive est celle de l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques qui provient d'un blocage prolongé des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques dans le néostriatum (22,23). Bien que le système dopaminergique semble avoir des interactions avec deux autres systèmes neuronaux (cholinergique et GABA-ergique), la dopamine semble avoir de l'importance dans le développement ou la manifestation de la dyskinésie tardive. L'hypersensibilité dopaminergique est censée créer un déséquilibre entre les systèmes dopaminergique et cholinergique qui mène à une dyskinésie tardive. On sait que les anticholinergiques accentuent ce déséquilibre et augmentent la manifestation de la dyskinésie tardive. Le GABA peut également avoir un rôle à jouer dans la manifestation de ce trouble et peut servir de boucle dans une rétroaction neuronale. Certains auteurs rejettent l'hypothèse dopaminergique étant donné que les résultats des études neuroendocriniennes ou neurophysiologiques chez l'homme ne sont pas corroborées par les mesures obtenues dans le liquide céphalo-rachidien (24). Les données récentes concernant les différents types de récepteurs dopaminergiques peuvent contribuer à élucider l'étiologie de la dyskinésie tardive.

Médicaments causant la dyskinésie tardive - Bien qu'on ait signalé que d'autres médicaments peuvent causer une dyskinésie tardive, ce sont les neuroleptiques qui sont le plus souvent en cause. Tous les types de neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones, diphénylbutylpipéridines, thioxanthènes et benzamides (sulpiride)) ont été incriminés. On a également rapporté que le métoclopramide, un agent qui bloque sélectivement les récepteurs dopaminergiques D_2, provoque la dyskinésie tardive (25). On a signalé de rares cas où d'autres catégories de médicaments étaient impliquées (antidépresseurs tricycliques (26), inhibiteurs de la MAO (27), antihistaminiques (28), phénylhydantoïne (29), antipaludéens (30) et benzodiazépines (31). Toutefois, dans certains cas, le rôle de l'agent incriminé peut s'être limité à démasquer le trouble à cause de ses propriétés anticholinergiques, étant donné que certains patients ont été traités auparavant par des neuroleptiques.

Les agonistes de la dopamine constituent une autre catégorie de médicaments qui provoquent un syndrome semblable à la dyskinésie tardive. La dyskinésie provoquée par la L-dopa est bien documentée. Des cas ont également été signalés suite à l'absorption d'amphétamines et d'amantadine (32). La dyskinésie tardive et la dyskinésie provoquée par la L-dopa peuvent présenter un tableau clinique et une pathophysiologie semblables provenant d'une augmentation du système dopaminergique par rapport au système cholinergique. Toutefois, on croit que les dyskinésies provoquées par la L-dopa sont d'origine toxique, sont réversibles, se traitent facilement en diminuant la dose et semblent provoquer la plupart du temps des mouvements choréo-athétosiques des extrémités.

Traitement - Jeste et Wyatt ont récemment passé en revue de façon détaillée les études où l'on a essayé des médicaments dans le traitement de la dyskinésie tardive (33). Nous présentons plus loin un bref résumé de

certains aspects importants, mais négligés de ces études. Nous croyons que les études où l'on fait l'essai de médicaments dans le traitement de la dyskinésie tardive doivent être divisées en deux catégories : les études à court terme et les études à long terme. L'objectif d'une étude à court terme est de trouver un médicament qui agit rapidement pour supprimer ou atténuer le syndrome et aider les malades les plus touchés. Les effets à long terme de tels traitements sont inconnus et doivent également être étudiés. Le médicament pourrait également aggraver la maladie à court terme, mais la prévenir à long terme. On doit également faire une étude à long terme des agents qui peuvent empêcher le trouble de se développer. On a effectué des études à court terme sur des médicaments qui ont un effet sur la neurotransmission dopaminergique, cholinergique ou GABA-ergique, mais les résultats ont parfois été équivoques. Finalement, le traitement le plus efficace à court terme consiste en l'utilisation de neuroleptiques extrêmement puissants, surtout à raison de quatre fois par jour. Toutefois, ce traitement ne peut évidemment qu'aggraver le problème à long terme. En ce qui concerne les agents cholinergiques, nous avons résumé les études cliniques portant sur le déanol et nous avons mentionné que ce médicament n'est pas meilleur que le placebo dans ce cas (34). Les études à long terme sur le déanol semblent injustifiées car il est improbable que ce médicament puisse augmenter la fonction cholinergique. On a étudié d'autres précurseurs de l'acétylcholine (ACH), la choline et la lécithine. L'approche la plus prometteuse semble être l'utilisation de la L-dopa qui pourrait désensibiliser les récepteurs rendus hypersensibles. Alpert et ses collaborateurs ont recommandé une telle approche et ont publié récemment des résultats encourageants (35). Nous avons effectué une étude clinique à court terme sur la L-dopa dans le traitement des symptômes extrapyramidaux d'origine médicamenteuse (36). Les résultats donnent à penser que la L-dopa est significativement supérieure au placebo dans le traitement des symptômes du parkinsonisme. Comme on devait s'y attendre, l'administration de L-dopa à court terme augmente la dyskinésie tardive. Toutefois, comme l'ont suggéré Alpert et Friedhoff, la L-dopa pourrait avoir une valeur thérapeutique à long terme et empêcher l'apparition de la maladie suivant le même mécanisme selon lequel elle l'accentue à court terme. De plus, l'aggravation de la dyskinésie tardive observée au cours de notre étude à court terme était beaucoup moins importante que celle qui s'est produite lorsque les malades ont par la suite reçu un antiparkinsonien anticholinergique (36). On a également essayé une autre catégorie de médicaments, les agonistes du GABA comme le valproate de sodium, le Baclofen et le Muscinol (37-39). Les résultats obtenus ont toutefois été équivoques. On a également fait l'essai de nombreux autres médicaments mais avec des résultats variés. En résumé, aucun traitement efficace à long terme n'a encore été découvert.

Avantages de la L-dopa - Il est possible que la L-dopa présente des avantages sur les anticholinergiques utilisés actuellement comme antiparkinsoniens dans le traitement des symptômes du parkinsonisme provoqué par les neuroleptiques. La L-dopa peut avoir plus d'effet sur certains symptômes provoqués par les neuroleptiques comme l'akinésie (c'est le cas dans la maladie de Parkinson). La L-dopa présente un autre avantage car elle s'attaque spécifiquement aux symptômes extrapyramidaux et elle peut ainsi empêcher l'apparition de la dyskinésie tardive associée à

l'administration des neuroleptiques. La L-dopa pourrait effectivement prévenir le développement de l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques face au neurotransmetteur, cause probable de la dyskinésie tardive. Les études récentes sur les animaux donnent à penser que les agonistes de la dopamine pourraient empêcher le développement de l'hypersensibilité dopaminergique associée à l'utilisation des neuroleptiques (40) et que la L-dopa peut rétablir la sensibilité normale des récepteurs dopaminergiques rendus hypersensibles par la réserpine (41). Par conséquent, la L-dopa peut prévenir l'hypersensibilité dopaminergique provoquée par différents types de neuroleptiques (agents bloquant la sécrétion de dopamine ou provoquant sa déplétion). Cet effet semble plutôt spécifique aux neuroleptiques car la L-dopa n'a pas d'effet sur l'hypersensibilité résultant des lésions striatales provoquées par la 6-dydroxydopamine chez des rats (42). Les études cliniques ouvertes précédentes sur le traitement de la dyskinésie tardive par la L-dopa donnent à penser que cette substance pourrait avoir un effet thérapeutique (43-45). Il semble donc qu'une étude contrôlée avec placebo s'impose.

Efficacité de la L-dopa dans le traitement du parkinsonisme d'origine médicamenteuse - L'efficacité de la L-dopa dans le traitement des symptômes de parkinsonisme provoqués par les neuroleptiques n'a pas encore été établie. À notre connaissance, cinq études ont été publiées sur la L-dopa jusqu'à maintenant (46-50). La première étude indique que l'état de quatre patients seulement sur les 22 étudiés a été considéré comme amélioré (46). La deuxième étude portant sur quarante patients (20 hommes et 20 femmes) indique que l'administration d'une dose I.V. unique de L-dopa apporte une grande amélioration (47). La troisième étude n'a pas été effectuée dans des conditions contrôlées et ne portait que sur quatre patients dont aucun n'a semblé tirer avantage d'un traitement combiné L-dopa-bensérazide (48). Dans la quatrième étude (49), on a signalé une diminution des symptômes extrapyramidaux à la suite d'un traitement combiné L-dopa-bensérazide chez les quatre patients qui présentaient ces symptômes avant le traitement, en dépit d'une administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques. La dernière étude portait sur six patients chez qui l'addition de L-dopa aux neuroleptiques n'a pas diminué les symptômes du parkinsonisme (50). Nous avons effectué la première étude contrôlée à double insu avec placebo dont le but était de déterminer l'effet de la L-dopa sur les symptômes extrapyramidaux provoqués par les neuroleptiques et sur les symptômes schizophréniques (36). Vingt patients schizophrènes hospitalisés qui souffraient de parkinsonisme d'origine médicamenteuse ont été choisis au hasard pour recevoir soit de la L-dopa soit un placebo. La L-dopa a été administrée en présence de bensérazide, un inhibiteur de la dopa carboxylase. L'étude, qui a duré trois semaines, a commencé une semaine après que les malades eurent cessé leur traitement antiparkinsonien. À ce moment, on a également remplacé les neuroleptiques que recevaient habituellement les patients par une dose équivalente d'hydrochlorure de fluphénazine. On a mesuré les symptômes psychiatriques (BPRS et ICG) et extrapyramidaux une fois par semaine. Les patients traités à la L-dopa présentaient 1) un score moyen final corrigé de symptômes parkinsoniens hyperkinétiques significativement ($p < 0,05$) moins élevé que les patients traités au placebo; 2) une diminution significative ($p < 0,05$) des symptômes parkinsoniens hypokinétiques et; 3) une tendance à avoir moins ($p < 0,10$) de symptômes schizophréniques

positifs que les patients traités au placebo. Au terme de l'étude, tous les patients ont reçu 30 mg/jour de procyclidine pendant deux semaines. Après la transition à la procyclidine, l'état psychopathologique des patients traités auparavant à la L-dopa s'est détérioré alors que celui des patients traités auparavant au placebo s'est amélioré. La procyclidine augmentait également les mouvements dyskinésiques dans les deux groupes. La L-dopa a donc diminué efficacement les symptômes de parkinsonisme provoqués par les neuroleptiques, sans aggraver la psychose ou démasquer une dyskinésie tardive, contrairement à la procyclidine administrée par la suite.

La L-dopa et la schizophrénie - Il semble que les médecins hésitent à utiliser la L-dopa dans le traitement des symptômes du parkinsonisme provoqués par les neuroleptiques car ils croient généralement que la L-dopa peut exacerber la psychose schizophrénique. Même si les anticholinergiques permettent de traiter efficacement le parkinsonisme provoqué par les neuroleptiques, ils n'empêchent pas le développement de la dyskinésie tardive (51). Dans une étude non contrôlée, on a rejeté la L-dopa, un autre type d'antiparkinsonien, en indiquant que ce médicament était inefficace et qu'il exacerbait les symptômes psychotiques (48). Cet ancien rapport, signalé à titre purement anecdotique, portait sur une étude qui ne comprenait que quatre patients et qui comportait des défauts majeurs : les patients étaient atteints de parkinsonisme d'origine médicamenteuse qui ne répondait pas aux anticholinergiques et le retrait soudain des anticholinergiques a pu augmenter la psychose associée à une exacerbation des symptômes du parkinsonisme (50, 52). On peut faire remarquer que dans un deuxième rapport portant sur la même étude, l'auteur est plus prudent dans ses conclusions (53). Par contre, une autre étude non contrôlée (54-56) de même qu'une étude contrôlée (40, 57) ont montré que la L-dopa avait un effet thérapeutique lorsqu'on l'administrait en association avec des neuroleptiques dans le traitement de la schizophrénie. Ces études comprenaient un plus grand nombre de patients (42 et 80 patients) et elles étaient mieux conçues. Dans la première étude, il n'y a eu aggravation de la psychose chez aucun des patients, l'état de 20 % des patients est resté inchangé et l'état de tous les autres patients (80 %) présentait une certaine amélioration. Dans l'autre étude, 6 % des patients ont vu leur psychose s'aggraver, 40 % n'ont montré aucun changement et tous les autres patients (54 %) ont vu leur état s'améliorer à divers degrés. On a signalé récemment une exacerbation de la psychose dans une étude non contrôlée portant sur trois patients, dont deux ont vu leur psychose s'aggraver (58). Toutefois, lorsque l'étude a débuté, ces deux patients étaient gravement atteints et les neuroleptiques qu'on leur administrait ne suffisaient pas à contrôler leur état. Dans ces conditions, la L-dopa peut avoir exacerbé la psychose.

Dans une autre étude, on a rapporté les effets de la L-dopa administrée seule à des schizophrènes (59). Cette étude ouverte comprenait 10 patients souffrant de schizophrénie aiguë. Quoique l'état de sept des 10 patients se soit détérioré, il n'est pas possible de comparer l'effet de ce traitement avec celui d'un traitement placebo car il n'y avait aucun groupe témoin. Par contre, une étude plus récente ne signale aucune exacerbation de la schizophrénie après un traitement à la L-dopa (60). De

plus, une publication portant sur une étude effectuée au Japon signale l'aggravation des symptômes chez 4 % des schizophrènes traités par la L-dopa mais une amélioration chez 22 % de ces patients (61). Enfin, nous avons effectué une étude contrôlée à double insu dans laquelle la L-dopa, au contraire, améliorait l'état des patients atteints de psychose (36). Alpert et Freidhoff (43) ont proposé l'utilisation de la L-dopa pour la prévention de la dyskinésie tardive et ont signalé des résultats encourageants sans exacerbation de la psychose (62).

Plan d'étude - Dans le but d'évaluer les effets à long terme de la L-dopa sur les symptômes extrapyramidaux d'origine médicamenteuse et les symptômes schizophréniques, nous avons effectué une étude contrôlée avec placebo d'une durée de six mois dans laquelle le traitement à la L-dopa a été suivi d'une période de retrait de 10 semaines dans le but d'étudier plus à fond les effets de la L-dopa. Tous les patients qui ont participé à l'étude montraient des signes plus ou moins accentués de dyskinésie tardive dans l'une ou l'autre partie du corps suite à un traitement par un neuroleptique courant (fluphénazine) et un antiparkinsonien anticholinergique courant (procyclidine). On exigeait également que les patients présentent des symptômes suffisants de parkinsonisme d'origine médicamenteuse une semaine après avoir cessé de prendre l'antiparkinsonien anticholinergique. Étant donné qu'il était également important de déterminer la présence de dyskinésie voilée, on a soumis les patients à un traitement non aveugle de deux semaines à la procyclidine à la fin de la période de retrait de 10 semaines. Nous croyons que la population qui a participé à l'étude était bien choisie car, en tenant compte des dyskinésies voilées, on a estimé que 50 à 70 % des patients traités aux neuroleptiques présentaient de la dyskinésie tardive à un moment ou l'autre (63). Nous prévoyons donc pouvoir évaluer les effets thérapeutiques de la L-dopa de façon plus précise en masquant les formes voilées de dyskinésie par l'administration de procyclidine. Les patients présentant des signes de parkinsonisme d'origine médicamenteuse montraient en fait que le médicament était en concentration suffisante dans le cerveau; comme il n'existe aucune méthode précise pour mesurer la concentration des neuroleptiques dans le cerveau, le fait d'avoir de tels patients dans l'étude constituait la meilleure méthode pour déterminer que les médicaments étaient en concentration suffisante dans le néostriatum. Il est également possible que les patients appartenant à ce groupe particulier présentaient des risques plus élevés de faire une dyskinésie tardive. Cette étude présente un intérêt certain car elle peut ouvrir la voie à une nouvelle stratégie de traitement de la schizophrénie grâce à l'utilisation des agonistes de la dopamine (L-dopa et autres). Je le répète, ce type de traitement n'est que palliatif en attendant l'introduction d'autres médicaments contre la schizophrénie.

III. DOSAGE RADIOLOGIQUE DES RÉCEPTEURS NEUROLEPTIQUES (nRRA)

Nous avons également effectué des études pour évaluer l'utilité clinique du dosage radiologique des récepteurs neuroleptiques (nRRA) pour surveiller le traitement de la schizophrénie. Ces études visaient à déterminer les effets de la surveillance des taux (activité) de neuroleptiques dans le plasma chez des patients non hospitalisés qui étaient en rémission

et auxquels on administrait un traitement d'entretien et chez des patients hospitalisés qui étaient en phase psychotique aiguë. Nous avions comme objectif de déterminer si le dosage des neuroleptiques dans le plasma des patients pouvait diminuer la morbidité associée au traitement par les neuroleptiques, réduire le taux de rechute et diminuer la durée de l'hospitalisation.

Le dosage des neuroleptiques dans le plasma semblerait indiqué du point de vue clinique pour les raisons suivantes :

- On confond aisément la toxicité des neuroleptiques et la maladie sous-jacente (dépression akinétique, catatonie akinétique, agitation acathisique, insomnie acathisique).

- Les effets secondaires des neuroleptiques, qui peuvent être irréversibles, comme la dyskinésie tardive (et la psychose d'hypersensibilité) peuvent être associés à des taux élevés de neuroleptiques dans le plasma.

- La conformité au traitement est un problème particulièrement important chez les malades traités par des neuroleptiques.

- L'administration de neuroleptiques n'entraîne pas d'effet antipsychotique significatif avant deux à trois semaines, de sorte qu'il est difficile d'évaluer la dose active en observant les améliorations cliniques.

- Chez de nombreux patients, les neuroleptiques sont mal absorbés ou absorbés de façon erratique, ce qui donne une mauvaise corrélation entre la dose administrée et la concentration dans le plasma.

Jusqu'à tout récemment, le dosage des neuroleptiques dans le sang était inapplicable en clinique à cause des coûts ou du temps requis pour mesurer un échantillon à l'aide de méthodes d'analyse complexes comme la chromatographie en phase gazeuse. Des méthodes de dosage plus simples, comme le dosage radioimmunologique, permettent d'éviter certains de ces problèmes mais ont une utilité restreinte du fait qu'ils ne peuvent mesurer qu'un neuroleptique en particulier, et non les métabolites de ce neuroleptique, lesquels peuvent être également actifs. Le dosage radiologique des récepteurs neuroleptiques (nRRA) a au contraire été proposé en clinique en partie parce qu'il permet de mesurer l'activité totale des neuroleptiques, c'est-à-dire l'activité provenant à la fois du composé administré et de ses métabolites, dans des échantillons de sang et de tissus (64, 65). Comme le nRRA est sensible in vitro à des neuroleptiques ayant des structures chimiques différentes (66, 67, 68), il peut détecter l'activité neuroleptique dans le sang d'un patient traité par n'importe quel neuroleptique. Cette technique de dosage peut donc être utilisée pour surveiller le taux de neuroleptiques dans le sang de patients recevant divers neuroleptiques. Toutes ces raisons nous font affirmer que cette méthode de dosage pourrait être utilisée en clinique. On peut doser jusqu'à 100 échantillons en quelques heures et obtenir rapidement des résultats qui peuvent servir à prendre des décisions d'ordre clinique.

À l'heure actuelle, on a observé une corrélation entre le dosage des neuroleptiques par la méthode nRRA et une amélioration de l'état clinique des psychotiques qui utilisent des doses variables (69) ou des doses fixes (70) de neuroleptiques. On a établi la plus petite concentration plasmatique efficace dans le cas d'un certain nombre de neuroleptiques (71). Il reste à déterminer si ces résultats de recherche peuvent être appliqués en clinique et améliorer effectivement le traitement des malades souffrant de psychose, que ces derniers soient hospitalisés ou non. On pourrait obtenir les améliorations suivantes :

- On pourrait réduire le nombre de rechutes après la stabilisation de la maladie et la sortie de l'hôpital en veillant à ce que les patients prennent leur médicament et en maintenant la concentration optimale du médicament.

- On pourrait diminuer les effets secondaires à court et à long terme de même que la morbidité provenant des médicaments administrés, en maintenant la plus petite dose efficace possible dans le plasma des patients qui doivent subir un traitement à long terme.

- Les patients en phase de psychose aiguë pourraient être hospitalisés moins longtemps si l'on obtenait plus rapidement la concentration optimale du médicament dans le plasma au cours d'un traitement.

- On pourrait diminuer les risques de toxicité au cours du séjour à l'hôpital.

Ces améliorations sont évidemment importantes si l'on veut réduire les coûts de la santé mentale et permettre au patient de profiter des avantages des médicaments qu'il reçoit tout en minimisant les risques qu'il court. Nos études avaient pour but d'évaluer les améliorations réelles provenant de l'utilisation du nRRA dans le traitement des schizophrènes hospitalisés ou non.

L'utilisation des neuroleptiques a marqué un changement pour les schizophrènes dans les hôpitaux. Les séjours à l'hôpital durent moins longtemps mais les patients reviennent plus souvent. Actuellement, 50 % de toutes les admissions dans les hôpitaux psychiatriques sont des réadmissions. Les statistiques montrent également qu'un patient qui reçoit son congé d'un hôpital psychiatrique a 50 % des chances d'y revenir avant un an, et 15 % seulement des patients passent plus de deux ans sans être hospitalisés de nouveau (72).

On a souvent démontré l'importance capitale d'administrer des neuroleptiques et de s'assurer que le traitement est suivi pour contrôler la phase psychotique aiguë à l'hôpital (73) et pour prévenir les rechutes et les réadmissions à l'hôpital par la suite (74). Toutefois, nous avons cité des statistiques montrant clairement qu'en dépit de l'usage répandu des neuroleptiques, les schizophrènes continuent d'occuper plus de lits à l'hôpital que tous les autres malades mentaux réunis et qu'ils courent un risque élevé de faire un autre séjour à l'hôpital même lorsqu'ils reçoivent des médicaments.

En dépit des efforts déployés pour instaurer d'autres formes de traitement comme la sociothérapie et la thérapie familiale, le recours aux neuroleptiques est toujours le traitement le plus efficace pour la schizophrénie, et on a montré clairement qu'il fallait d'abord utiliser les neuroleptiques pour que les autres formes d'intervention soient efficaces (75, 76). Par conséquent, il est pour le moment extrêmement important de continuer à administrer des neuroleptiques à la plupart des patients et de promouvoir un contrôle efficace de l'application de ce traitement.

Cela est d'autant plus important lorsque l'on considère les effets secondaires à long terme, parfois irréversibles, auxquels sont exposés les patients qui reçoivent des neuroleptiques. La dyskinésie tardive est un effet secondaire neurologique irréversible qui se traduit par des mouvements involontaires anormaux de différents groupes musculaires chez un patient exposé à des neuroleptiques (77). Des études épidémiologiques (78) ont identifié les facteurs relatifs au développement de la dyskinésie tardive. On n'a toutefois pas pu établir une corrélation entre l'apparition de la dyskinésie tardive et la dose du médicament ou l'exposition antérieure au médicament. Une étude récente peut expliquer en partie ces résultats négatifs qui surprennent à prime abord. Jeste et coll. (80) ont observé des concentrations relativement élevées de neuroleptiques chez des patients qui présentaient des symptômes de dyskinésie tardive mais qui recevaient des doses faibles ou normales de neuroleptiques. Ainsi, certains patients qui font de la dyskinésie tardive, présentent peut-être un métabolisme ou une absorption idiosyncrasique des neuroleptiques. Cette réponse idiosyncrasique ne peut être détectée qu'en mesurant les neuroleptiques dans le plasma de façon à identifier les patients qui courent un risque si leur médicament n'est pas administré à plus faible dose, puis finalement retiré. Cette réponse idiosyncrasique peut également expliquer pourquoi certains patients ne répondent pas à des doses normales de neuroleptiques. Nous avons observé chez certains patients, au début de la présente étude, des taux anormalement élevés de neuroleptiques se traduisant par des syndromes de comportement d'origine toxique qui s'atténuaient après diminution de la dose du médicament. Il était cliniquement impossible de faire la distinction entre cette forme de toxicité et les symptômes de la maladie elle-même.

La psychose d'hypersensibilité est un autre effet secondaire à long terme, possiblement irréversible, du traitement aux neuroleptiques que notre groupe a récemment identifié (81, 82, 83). Certains patients qui reçoivent des neuroleptiques pendant de longues périodes commencent à manifester une tolérance envers l'effet antipsychotique du médicament. Ce phénomène peut provoquer une rechute si la dose n'est pas augmentée. Toutefois, une augmentation inconsidérée de la dose peut se traduire par une plus grande tolérance et finalement un besoin irréversible de prendre le médicament peu importe le cours de la maladie. Le dosage des neuroleptiques dans le plasma permet de détecter précocement une tolérance réelle à l'effet du médicament, tolérance plutôt centrale que périphérique, et due à une diminution de l'absorption du médicament ou à la non-conformité au traitement. La détection de ce phénomène permettrait, à un stade où la psychose d'origine médicamenteuse est encore réversible, de réduire progressivement la posologie. Pour les patients qui ne présentent pas cet

effet secondaire, le nRRA faciliterait l'établissement de la dose thérapeutique minimale.

La technique de dosage radiologique des récepteurs tire son origine de travaux montrant que tous les neuroleptiques actifs ont une affinité, en relation avec leur activité, pour des sites de liaison au cerveau qui pourraient être les récepteurs dopaminergiques (DA) (64, 65, 67, 68). On a montré une compétition entre les neuroleptiques pour les sites de liaison des récepteurs neuroleptiques en mettant en évidence le déplacement d'un ligand marqué (neuroleptique) par un neuroleptique non marqué. L'affinité des neuroleptiques pour les sites de liaison (c'est-à-dire la capacité de déplacer le neuroleptique marqué) est en étroite corrélation avec les effets in vivo sur le comportement des animaux et avec l'activité antipsychotique chez les patients (84). Cette observation cadre bien avec la théorie selon laquelle cette liaison, et le blocage de la dopamine, serait à l'origine du mécanisme antipsychotique spécifique des neuroleptiques.

Ce type de dosage aurait comme principal avantage de mesurer tous les agents neuroleptiques actifs, le médicament original ou ses métabolites, dans les limites de détectabilité dans un spécimen. En d'autres mots, la technique ne mesure pas un neuroleptique en particulier mais plutôt l'activité neuroleptique dans un spécimen, et le neuroleptique actif serait dosé à partir de sa capacité à entrer en compétition avec un ligand marqué au niveau des sites de liaison du tissu.

Des études cliniques ont montré que le dosage radiologique des récepteurs permet de détecter une gamme variée de neuroleptiques appartenant à différentes catégories chimiques dans des échantillons de sang (69, 85). Les techniques radiologiques de liaison permettent d'établir une distinction entre les neuroleptiques typiques et les neuroleptiques atypiques en mesurant leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques, ce qui permet au clinicien de choisir les médicaments ayant une moins grande affinité pour certains récepteurs, dans le but de minimiser les effets secondaires fâcheux provenant d'un blocage de ces récepteurs.

En résumé, il est évident que les neuroleptiques demeurent des médicaments très importants dans le traitement de la schizophrénie, tant chez les patients hospitalisés que chez les patients non hospitalisés, et non seulement pour lutter contre la psychose, prévenir les rechutes et les séjours répétés à l'hôpital, mais également pour permettre à d'autres formes de traitement d'être efficaces et d'améliorer l'adaptation sociale des patients. Il est donc souhaitable que la recherche d'agents bloquant plus spécifiquement les récepteurs dopaminergiques et de substances qui renforcent l'effet des neuroleptiques donne un traitement efficace de la schizophrénie tout en présentant le moins d'effets secondaires débilitants possible. En attendant, les traitements palliatifs à l'aide de substances comme le rubidium et la L-dopa peuvent être nécessaires pour prévenir les complications à long terme associées au traitement par les neuroleptiques. Le dosage de l'activité neuroleptique dans le plasma à l'aide de la méthode nRRA peut également permettre une meilleure utilisation clinique des neuroleptiques.

RÉFÉRENCES

1. McKenzie, G.M. Apomorphine-induced aggression in the rat. Brain Res 34:323-330, 1971.

2. Chouinard, G., Annable, L. An early Phase II clinical trial of BW234U in the treatment of acute schizophrenia in newly admitted patients. Psychopharmacology 84:282-284, 1984.

3. Christensen, J., Arnt, J., Hyttel, J. et coll. Pharmacological effects of a specific dopamine D-1 antagonist SCH 23390 in comparison with neuroleptics. Life Sci 34:1529-1540, 1984.

4. Ogren, S.O., Hall, H., Kohler, C., Magnusson, O., Lindbom, L.-O., Angeby, K., Florvall, L. Remoxipride, a new potential antipsychotic compound with selective anti-dopaminergic actions in the rat brain. European Journal of Pharmacology, 102:459-474, 1983.

5. Relman, A.S. The physiological behavior of rubidium and cesium in relation to that of potassium. Yal J Biol Med 29:248-602, 1956.

6. Feng, T.P., Lui, Y.M. The concentration-effect relationship in the depolarization of amphibian nerve by potassium and other agents. J Cell Physiol 34:33-42, 1949.

7. Tarail, R., Bennett, T.E., Noell, W.K. A Comparison of electrocardiographic, electroencephalographic, and chemical effects of rubidium and potassium in dogs. J Clin Invest 34:966, 1955.

8. Mann, P.J.G., Tennenbaum, M., Quastel, J.H. Acetylocholine metabolism in the central nervous system. The effects of potassium and other ions on acetylcholine liberation. Biochem J 33:822-835, 1939.

9. Huf, E.G., Wills, J. Influence of some inorganic actions on active salt and water uptake by isolated frog skin. Am J Physiol 167: 255-260, 1951.

10. Von Korff, R.W. The effects of alkali metal ions of the acetate activating enzyme system. J Biol Chem 203:265-271, 1953.

11. Meltzer, H.L., Lieberman, K.W., Shelley, E.M., Stallone, F., Fieve, R.R. Metabolism of naturally occurring Rb in the human: The constancy of urinary Rb/K. Biochem Med 6052, BK-422, Gal. 1-Gal. 3, 1972.

12. Barratt, E.S., Creson, D.L., Russell, G. The effects of lithium salts on brain activity in the cat. Am J Psychiatry 125:530-536, 1968.

13. Tupin, J.P., Schlagenhauf, G.K., Creson, D.L. Lithium effects on electrolyte excretion. Am J Psychiatry 125:536-543, 1968.

14. Guyton, A.C. Textbook of Medical Physiology, 4th Edition, Philadelphia, London, Toronto: Saunders WB Co., p. 66-72, 1971.

15. Stolk, J., Barchas, J.D., Vernikos-Danellis, J. Increased turnover of rat brain norephinephrine during rubidium treatment. Fed Proc 29:511, 1970.

16. Stolk, J.M., Norwack, W.J., Barchas, J.D. Brain norepinephrine: enhanced turnover after rubidium treatment. Science 168:501-503, 1970.

17. Nyback, H., Borzecki, Z., Sedwell, G. Accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine 14-C in mouse brain: Effect of some psychotropic drugs. Eur J Pharmacol 4:395-403, 1968.

18. Laverty, R., Sharman, D.F. Modification by drugs of the metabolism of 3,4-dihydroxyphenylethylamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the brain. Br J Pharmacol 24:759-822, 1965.

19. Donaldson, J., Minnich, J.L., Barbeau, A. Effet du lithium et du rubidium sur les monoamines cérébrales de la souris. Union Med Can 102:907-911, 1973.

20. Wyatt, R.J., Vaughan, T., Galanter, M., Kaplan, J. Green, R. Behavioral changes of chronic schizophrenic patients given L-5-hydroxytryptophan. Science 177:124-1126, 1972.

21. Fieve, R.R., Meltzer, H., Dunner, D.L., Levitt, M., Mendlewicz, J., Thomas, A. Rubidium: biochemical, behavioral and metabolic studies in humans. Am J Psychiatry 130:55-61, 1973.

22. Carlsson, A. Biochemical implications of dopa-induced actions on the central nervous system with particular relevance to abnormal movements. L-dopa and parkinsonism. A. Barbeau et F.J. McDowel (éd.), pp. 205-213. Philadelphia: Davis, 1970.

23. Klawans, H.L. The pharmacology of tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 130:82-86, 1973.

24. Bowers, M.B. Jr., Moore, D., Tarsy, D. Tardive dyskinesia: A clinical test of the supersensitivity hypothesis. Psychopharmacology 61:137-141, 1969.

25. Lavy, S., Malamed, E., Penchas, S. Tardive dyskinesia associated with metoclopramide. Br Med J 1:77-78, 1978.

26. Fann, W.E., Sullivan, J.L., Richman, B.W. Dyskinesias associated with tricyclic antidepressants. Br J Psychiatry 128:490-493, 1976.

27. Stancer, H.C. Tardive dyskinesia not associated with neuroleptics. Am J Psychiatry 136:727, 1979.

28. Thach, B.T., Chase, T.N., Bosma, J.F. Oral facila dyskinesia associated with prolonged use of antihistaminic decongestants. n Engl J Med 293:486-487, 1975.

29. Chadwick, D., Reynolds, E.H., Marsden, C.D. Anticonvulsant-induced dyskinesias: A comparison with dyskinesias induced by neuroleptics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 39:1210-1218, 1976.

30. Osifo, N.G. Drug-related transient dyskinesias. Clin Pharmacol Ther 25:767-771, 1979.

31. Kaplan, S.R., Murkofsky, C. Oral-buccal dyskinesia symptoms associated with low-dose benzodiazepine treatment. Am J Psychiatry 135:1558-1559, 1978.

32. Kazamatsuri, H., Chien, C.P., Cole, J.O. Therapeutic approaches to tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 27:491-499, 1972.

33. Jeste, D.V., Wyatt, R.J. In search of treatment for tardive dyskinesia: Review of the literature. Schizophrenia Bull 5:251-293, 1979.

34. De Montigny, C., Chouinard, G., Annable, L. Ineffectiveness of deanol in tardive dyskinesia: A placebo controlled study. Psychopharmacology 65:219-223, 1979.

35. Alpert, M., Friedhoff, A.J., Marcos, L.R., Diamond, F. Paradoxical reaction to L-dopa in schizophrenic patients. Am J Psychiatry 135:1329-1332, 1978.

36. Chouinard, G., Jones, B.D., Annable, L. L-dopa in drug-induced extrapyramidal symptoms. 35th Annual Convention and Scientific Program of the Society of Biological Psychiatry, Boston, Mass., Sept. 5-7, 1980.

37. Casey, D.E., Hammerstad, J.P. Sodium Valproate in tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry 40:483-485, 1979.

38. Gerlach, J., Rye, T., Kristjansen, P. Effect of baclofen on tardive dyskinesia. Psychopharmacology 57:145-151, 1978.

39. Tamminga, C.A., Crayton, J.W., Chase, T.N. Improvement in tardive dyskinesia after muscimol therapy. Arch Gen Psychiatry 36:595-598, 1979.

40. Christensen, A.V., Nielsen, I.M. Dopaminergic supersensitivity: Influence of dopamine agonists, cholinergics, anticholinergics, and drugs used for the treatment of tardive dyskinesia. Psychopharmacology 62:111-116, 1979.

41. Ezrin-Waters, C., Seeman, P. L-dopa reversal of hyperdopaminergic behavior. Life Sci 22:1027-1032, 1978.

42. Suga, M. Effect of long-term L-dopa administration of the dopaminergic and cholinergic (muscarinic) receptors of striatum in 6-hydroxydopamine lesioned rats. Life Sci 27:877-882, 1980.

43. Alpert, M., Friedhoff, A.J. Receptor sensitivity modification in the treatment of tardive dyskinesia. Clin Pharmacol Ther 19:103, 1976.

44. Carroll, B.J., Curtis, G.C., Kokmen, E. Paradoxical response to dopamine agonists in tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 134:785-789, 1977.

45. Friedhoff, A.J., Bonnet, K., Rosengarten, H. Reversal of two manifestations of dopamine receptor supersensitivity by administration of L-dopa. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 16:411-423, 1977.

46. McGeer, P.L., Gibson, W.C., Foulkes, R.G. Drug-induced extrapyramidal reactions. J Am Med Ass 177:101-106, 1961.

47. Bruno, A., Bruno, S.C. Effects of L-dopa on pharmacological parkinsonism. Acta Psychiat Scand 42:264-271, 1966.

48. Yaryura-Tobias, J.A., Wolpert, A., Dana, L., Merlis, S. Action of L-dopa in drug-induced extrapyramidalism. Dis Nerv Syst 31:60-63, 1970.

49. Gerlach, J., Luhdorf, K. The effect of L-dopa on young patients with simple schizophrenia, treated with neuroleptic drugs. Psychopharmacology 44:105-110, 1975.

50. Fleming, P., Makar, H., Hunter, K.R. Levodopa in drug-induced extrapyramidal disorders. Lancet II:1186, 1970.

51. Chouinard, G., de Montigny, C., Annable, L. Tardive dyskinesia and antiparkinsonian medication. Am J Psychiatry 136:228-229, 1979.

52. Alpert, M., Diamond, F., Laski, E. Anticholinergic exacerbation of phenothiasine-induced extrapyramidal syndrome. Am J Psychiatry 133:1073-1075, 1976.

53. Yaryura-Tobias, J.A., Wolpert, A., Dana, L., Merlis, S. The action of L-dopa on schizophrenic patients. Curr Ther Res 12:528-531, 1970.

54. Inanaga, K., Oshima, M., Tachibana, H., Nakamura, K., Koketsu, K.Three cases of schizophrenia treated with L-dopa. Kurume Med J 18:161-168, 1971.

55. Garfinkel, P.E., Stancer, H.C. L-dopa and schizophrenia. Can Psychiatric Assoc J 21:27-29, 1976.

56. Inanaga, K., Inoue, K., Tachibana, H., Oshima, M., Kotorii, T. Effect of L-dopa in schizophrenia. Folia Psychiatr Neurol Jpn 26:145-157, 1972.

57. Inanaga, K., Nakazawa, Y., Inoue, K. et coll. Double-blind controlled study of L-dopa therapy in schizophrenia. Folia Psychiatr Neurol Jpn 29:123-143, 1975.

58. Calil, H.M., Yesavage, A., Hollister, L.E. Low dose levodopa in schizophrenia. Commun Psychopharmacol 1:593-596, 1977.

59. Angrist, B., Sathananthan, G., Gershon, S. Behavioral effects of L-dopa in schizophrenic patients. Psychopharmacolgia (Berl) 31:1-12, 1973.

60. Brambilla, F., Scarone, S., Ponsano, M., Maffei, C., Nobile, P., Rovere, C., Guastalla, A. Catecholaminergic drugs in chronic schizophrenia. Neuropsychobiology 5:185-200, 1979.

61. Ogura, C., Kishomoto, A., Nakao, T. Clinical effect of L-dopa on schizophrenia. Curr Ther Res 20:308-318, 1976.

62. Alpert, M., Friedhoff, A. An un-dopamine hypothesis. Syllabus and Scientific Proceedings, 133rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, p. 25, 1980.

63. Carpenter, W.T., Rey, A.C., Stephens, J.H. Covert dyskinesia in ambulatory schizophrenia. Lancet II:212-213, 1980.

64. Cohen, B.M., Hershecl, M., Aoba, A. Neuroleptic antimuscarinic, and antiadrenergic activity of chlorpormazine, thioridazine and their metabolites. Psychiatry Research, 1:199, 1979.

65. Creese, I., Snyder, S.H. A novel, simple and sensitive radioreceptor assay for anti-schizophrenic drugs in blood. Nature, 270, 180, 1977.

66. Baldessarini, R.J., Cohen, B.M., Herschel, M., Campbell, A., Lipinski, J.F. Radioreceptor assay for neuroleptics. Am Psychiat Assoc. New Research, Abs. NR36, 1979.

67. Burt, D.R., Creese, I., Snyder, S.H. Properties of (^{3}H) haloperidol and (^{3}H) dopamine binding associated with dopamine receptors in calf brain membranes. Molecular Pharmacology 12:800, 1976.

68. Seeman, P., Chau-Wong, M., Tedesco, J., Wong, K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: Direct binding assays. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 72, 4376, 1975.

69. Cohen, B.M., Lipinski, J.F., Harris, P.Q., Pope, H.G., Jr., Friedman, M. Clinical use of the radioreceptor assay for neuroleptics. Psychiatry Research 1:173, 1980.

70. Cohen, B.M., Lipinski, J.F. Radioreceptor assay in clinical psychiatric research. Usdin E. éd., Neuroreceptors - Basic and Clinical Aspects. John Wiley and Sons Ltd., New York, 1980.

71. Cohen, B.M. Personal Communication (1981).

72. Anthony, W.A., Buell, G.J., Sharrat, S., Althoff, M.E. Efficacy of psychiatric rehabilitation. Psychological Bulletin 456-477 (1972-1978).

73. Davis, J.M., Garver, D.L. Neuroleptics: clinical use in psychiatry. Handbook of Psychopharmacology, Vol. 10, Iverson, L.L., Iverson, S.D., et Snyder, S.H. (éd.) Plenum Press, New York (1978), pp. 129-164.

74. Davis, J.M. Overview: Maintenance therapy in psychiatry. I. Schizophrenia. Am J Psychiatry 132:1237, 1975.

75. Vaughan, C.E., Leff, L.P. The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness: a comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. Bri J Psychiatry 129, 125, 1976.

76. Goldberg, S.C., Schooler, N.R., Hogarty, E.G., Roper, M. Prediction of relapse in schizophrenic outpatients treated by drug and sociotherapy. Arch Gen Psychiatry 34:171, 1977.

77. Tarsy, D., Baldessarini, R.J. The tardive dyskinesia syndrome. Dans: Klawans, H.L. (éd.). Clinical Neuropharmacology, Vol. 1, 29 (1976).

78. Chouinard, G., Annable, L., Ross-Chouinard, A., et coll. Factors related to tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 136:79, 1979.

79. American Psychiatric Association Task Force Report on Tardive Dyskinesia, 1980.

80. Jeste, D., Rosenblatt, J.F., Wagner, R.L., Wyatt, R.J. High serum neuroleptic levels in tardive dyskinesia. N.E.J.M. 301:1184, 1979.

81. Chouinard, G., Jones, B.D. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: Clinical and pharmacologic characteristics. Am J Psychiatry 137:16, 1980.

82. Chouinard, G., Jones, B.D. Defining drug-induced supersensitivity. Reply. Am J Psychiatry 137:992, 1980.

83. Chouinard, G., Jones, B.D., Annable, L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Am J Psychiatry 135:1409-1410, 1978.

84. Creese, I., Burt, D.R., Snyder, S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science 192:481, 1976.

85. Calil, H.M., Avery, D.H., Hollister, L.E., Creese, I., Snyder, S.H. Serum levels of neuroleptics measured by dopamine radioreceptor assay and some clinical observations. Psychiatry Research 1:39, 1979.

LA TECHNOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA SCHIZOPHRÉNIE : LA RECHERCHE D'UN MARQUEUR BIOLOGIQUE

MARY V. SEEMAN, M.D

Chef du service de psychiatrie
Mount Sinai Hospital
Toronto

RÉSUMÉ

On examinera ici quatre hypothèses expliquant la schizophrénie - l'hypothèse dopaminergique, l'hypothèse noradrénergique, l'hypothèse virale et l'hypothèse régionale - à la lumière des nouvelles conclusions tirées à partir des progrès technologiques récents.

Les marqueurs de l'activité dopaminergique et de l'activité noradrénergique, l'atrophie cérébrale, l'hypoactivité relative du lobe frontal, la diminution de la capacité de poursuite oculaire, le dysfonctionnement relatif de l'hémisphère gauche, semblent tous prometteurs, mais manquent de spécificité pour servir d'instrument diagnostique.

LA TECHNOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA SCHIZOPHRÉNIE : LA RECHERCHE D'UN MARQUEUR BIOLOGIQUE

Les progrès réalisés récemment en technologie, plus particulièrement dans la tomodensitométrie cérébrale, ont ouvert de nouvelles perspectives en psychiatrie. Il est dorénavant théoriquement possible de visualiser des structures de plus en plus minuscules à l'intérieur du cerveau, de comparer ces structures au sein d'une même catégorie diagnostique ou d'une catégorie à l'autre et, avec la tomographie par positrons, d'observer le cerveau à l'oeuvre, de voir où et à quel rythme certaines molécules marquées par des isotopes radioactifs - par exemple, le glucose ou la dopamine - sont utilisées.

En ce qui concerne la schizophrénie, des progrès survenus récemment en chromatographie, en réceptologie, en virologie, en immunologie, en neuropsychologie, en électroencéphalographie, et en oculographie, ainsi qu'en imagerie, ont permis de pousser plus loin l'étude des théories reliées à l'étiologie et ont alimenté les travaux poursuivis en permanence pour trouver un marqueur biologique.

Le diagnostic de la schizophrénie

Avant de décrire certains de ces progrès, je ferai un bref compte rendu de l'évolution du diagnostic de la schizophrénie. Au cours des cinq dernières années, le diagnostic clinique est devenu plus rigoureux que

jamais. Avec l'adoption des critères opérationnels qui renferment des éléments d'inclusion et d'exclusion, le diagnostic de la schizophrénie a gagné en fiabilité. Il est plus probable maintenant que deux cliniciens, interviewant le même malade, s'entendent sur le diagnostic (1,2). Des questionnaires structurés et uniformisés, utilisés aux fins de la recherche, définissent plus clairement les critères nécessaires, d'où une fiabilité accrue du diagnostic (3).

C'est le diagnostic de toute une vie qui est ainsi posé et considéré comme une entité biologique pour laquelle on peut tenter de trouver des marqueurs biologiques. Lorsqu'il s'agit de schizophrénie, une telle façon de procéder équivaut à une simplification excessive. La schizophrénie, définie selon les critères du RDC ou du DSM-III ou tout autre critère opérationnel, désigne essentiellement un type de trouble caractérisé par des symptômes comportementaux. Ces symptômes manquent de spécificité et de stabilité. Plus les critères utilisés sont restreints, plus le diagnostic est fiable, mais plus le lien avec l'héritabilité est ténu (4,5), autrement dit, la part qui est censée être attribuable à des facteurs héréditaires ne correspond pas aux symptômes.

On ne peut sérieusement défendre l'idée selon laquelle la schizophrénie, envisagée dans sa catégorie diagnostique actuelle, représente une entité biologique homogène. Même la distinction très générale entre la schizophrénie et la psychose affective, bien qu'elle puisse se faire en coupe transversale, devient confuse avec le temps et dans de nombreuses familles, les deux types de psychose ne paraissant pas purs (6,7). Il vient de paraître un compte rendu d'une étude réalisée auprès de triplets identiques, chez qui divers diagnostiqueurs ont trouvé deux cas de schizophrénie et un cas de psychose affective bipolaire au moyen de différents questionnaires et critères (8). Il existe une autre étude récente sur les manifestations psychotiques de la maladie de Huntington, une maladie d'origine biologique qui a un effet reconnu sur certaines régions du cerveau. Cet article montre à quel point les symptômes psychotiques varient d'un individu à l'autre, alors que les types de pathologies du cerveau concernés sont apparemment très analogues (9). En d'autres termes, lorsqu'il s'agit de maladies mentales, il ne semble pas y avoir de corrélation exacte entre une description symptomatique homogène et un processus bio-étiologique homogène.

Il est naïf de prétendre trouver un marqueur biologique commun pour tous les sujets qui répondent à certains critères de la schizophrénie. Il est peut-être plus réaliste d'examiner les personnes qui présentent des groupes de symptômes précis (c'est-à-dire le syndrome de type paranoïde par opposition au type non paranoïde ou le syndrome positif par opposition au syndrome négatif) (10). Une meilleure stratégie consiste à chercher un marqueur commun dans une famille qui compte plusieurs membres psychotiques (11,12). Cela pourrait même mener, comme dans le cas de la maladie de Huntington (13), à l'identification d'un marqueur chromosomique.

Pour les besoins de cette discussion, je retiendrai quatre hypothèses qui ont présentement cours et qui sont susceptibles d'expliquer les causes de la schizophrénie et j'évaluerai les résultats de nouvelles recherches à la lumière de ces quatre théories.

L'hypothèse dopaminergique

L'hypothèse dopaminergique, sans doute la plus connue, consiste à attribuer, dans la schizophrénie, un rôle pathogène à une hyperactivité du système dopaminergique dans certaines régions du cerveau (14). Selon une variante de cette hypothèse, la schizophrénie serait en fait une maladie caractérisée par une hypoactivité du système dopaminergique, compensée par une hypersensibilité de ses récepteurs, d'où un état hyperdopaminergique fonctionnel que l'on ne peut mesurer par les indices habituels, à savoir une concentration excessive de neurotransmetteurs (14).

A. Les métabolites de la dopamine

S'il y avait véritablement concentration excessive de dopamine, on noterait une augmentation de la concentration de métabolites dans le sang périphérique. La chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse et la chromatographie liquide sous pression permettent d'analyser l'acide dopamine dehydrophénylacétique et l'acide homovanillique. La concentration plus élevée (ou plus faible dans le cas de l'hypothèse hypodopaminergique) de ces métabolites, observée de façon constante chez les sujets schizophrènes, militerait en faveur de l'hypothèse. La documentation manque de cohérence à cet égard (15). Il existe une étude intéressante sur des sujets schizophrènes dont on connaît les antécédents familiaux; il s'agit de l'étude récente des quadruplées Genain qu'on a suivies pendant 25 ans (quatre jumelles identiques, toutes schizophrènes). Les taux de DOPAC et de HVA des jumelles qui ne prenaient pas de médicaments, n'étaient pas significativement différents de ceux des témoins, quoique l'excrétion urinaire de DOPAC avait tendance à être faible chez les quatre jumelles (16).

B. Enzymes agissant sur la dopamine

Plusieurs enzymes transforment la dopamine en d'autres molécules. Une activité dopaminergique excessivement élevée pourrait provenir d'enzymes déficients. Plusieurs chercheurs ont observé que la monoamine oxidase (MAO) était en concentration significativement plus faible dans les plaquettes de sujets schizophrènes (17), surtout chez ceux ayant des antécédents familiaux de schizophrénie (18). Toutefois, dans plusieurs études récentes passées en revue par DeLisi et coll. (19), on a découvert que la faible activité de la MAO était associée au traitement par des neuroleptiques. On a observé que le taux de dopamine-B-hydroxylase (DBH), l'enzyme qui transforme la dopamine en noradrénaline, était régulièrement plus faible chez les quatre quadruplées Genain (qui ne prenaient pas de médicaments) et chez les membres de leur famille qui n'avaient jamais pris de médicaments, comparativement aux témoins (16). La DBH a une composante à caractère fortement héréditaire et plusieurs études ont effectivement rapporté un faible taux de DBH chez les schizophrènes, mais il reste fort possible que cela soit dû aux médicaments administrés (19).

C. Activité dopaminergique

On sait que le clignement des yeux est provoqué par la dopamine et des études ont signalé une augmentation du clignement des yeux chez les

schizophrènes (20). On sait que la dopamine inhibe la prolactine et on a observé qu'un faible taux de prolactine était associé à une augmentation de la gravité de la schizophrénie (21). Toutefois, aucune de ces études n'a donné de résultats suffisamment concluants ou les résultats ne pouvaient pas être suffisamment dissociés des effets du médicament pour permettre de tirer des conclusions.

La dopamine peut être marquée par un isotope radioactif et visualisée au moyen de la tomographie par positrons. Les D^rs Garnett, Cleghorn et leurs collaborateurs sont en voie de mettre cette technique au point à l'Université McMaster (22).

D. Récepteurs dopaminergiques

On remarque toujours une augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques dans les noyaux gris centraux des cerveaux de schizophrènes à l'autopsie (23-25), phénomène que l'on peut encore attribuer aux médicaments (26). Dans un article récent, on suggère qu'il pourrait y avoir deux populations de schizophrènes : ceux chez qui le nombre de récepteurs n'est que légèrement augmenté par rapport aux témoins (vraisemblablement à cause des médicaments) et ceux chez qui le nombre de récepteurs est deux fois plus élevé (on sait que certains de ces sujets n'ont jamais pris de médicaments) (27).

Ces résultats ont stimulé les études in vivo des récepteurs dopaminergiques. Il y a un site de liaison des neuroleptiques sur les lymphocytes B, mais il ne semble pas avoir les propriétés d'un véritable récepteur. En utilisant la même technique de liaison utilisée dans les dosages effectués sur des cerveaux obtenus à l'autopsie, certains groupes ont signalé une augmentation du nombre de ces sites de liaison de grande affinité dans les lymphocytes de certains schizophrènes non traités, en particulier les types paranoïdes (28, 29).

On a mis au point des techniques de visualisation faisant appel à l'émission de positrons pour compter le nombre de récepteurs dopaminergiques dans le cerveau in vivo. On injecte par voie intraveineuse un neuroleptique marqué par un isotope radioactif (méthylspiropéridol). On peut alors visualiser et compter le nombre de récepteurs dopaminergiques occupés. La technique en est encore à ses débuts mais elle est très prometteuse. À l'heure actuelle, environ 50 % seulement des récepteurs dopaminergiques sont occupés et les résultats varient chez les témoins en fonction du sexe et de l'âge (30). On attend les résultats chez les schizophrènes.

L'hypothèse noradrénergique

Selon l'hypothèse noradrénergique, la schizophrénie, surtout le type paranoïde, serait associée à une concentration excessive chronique de noradrénaline dans le cerveau et peut-être accessoirement, à des récepteurs alpha-adrénergiques hyposensibles (31).

On a observé un taux élevé de noradrénaline dans le liquide céphalo-rachidien et dans les structures limbiques et striatales du cerveau chez des schizophrènes à l'autopsie (32-34). On a signalé une altération de la fonction des récepteurs alpha-adrénergiques dans les plaquettes et des schizophrènes présentent des récepteurs alpha-adrénergiques périphériques hyposensibles (35). On a toutefois observé une concentration élevée de récepteurs alpha-adrénergiques dans les plaquettes des quadruplées Genain et chez deux des trois membres de leur famille (16).

Dans un débat tenu récemment, en octobre 1983, sur les mérites respectifs de l'hypothèse dopaminergique et de l'hypothèse noradrénergique, Iversen, Reynolds et Snyder ont écrit ce qui suit :

> On a observé des changements dans le taux de dopamine et de noradrénaline ou de leurs métabolites dans le cerveau ou le liquide céphalo-rachidien de schizophrènes. En définitive, les changements sont toutefois modestes et ne sont pas toujours observés dans différents laboratoires. De plus, dans la grande majorité des cas, il n'a pas été possible d'éliminer la forte probabilité que les changements observés soient dus au traitement par les neuroleptiques. Dans le cas des résultats faisant régulièrement état d'une augmentation du nombre des récepteurs dopaminergiques dans le cerveau de schizophrènes, les changements sont de toute évidence associés au traitement par les neuroleptiques... et ne suffisent pas à prouver que la noradrénaline ou la dopamine soit la cause des symptômes de la schizophrénie... L'effet de la dopamine serait plus plausible car la L-Dopa, dont une grande partie est transformée en dopamine et très peu en noradrénaline dans le cerveau, aggrave également les symptômes de la schizophrénie... Cette observation ne signifie nullement que la dopamine soit la cause de la schizophrénie. Toutefois, les systèmes dopaminergiques pourraient être assez étroitement associés aux aberrations fondamentales observées dans le cerveau des schizophrènes. (36) (Traduction libre)

Hornykiewicz réplique :

> ... après une étude minutieuse, on observe moins de contradictions dans les articles faisant état d'une modification du taux de noradrénaline dans le cerveau des schizophrènes, du moins dans la variété paranoïde, que dans les articles qui suggèrent un effet de la dopamine dans la schizophrénie. Il y a donc, à l'heure actuelle, des preuves neurochimiques directes plus solides en faveur d'un taux anormal de noradrénaline dans le cerveau des schizophrènes. Je trouve donc l'hypothèse noradrénergique plus convaincante que l'hypothèse dopaminergique. (37) (Traduction libre)

Les théories biochimiques telles que l'hypothèse dopaminergique et l'hypothèse noradrénergique s'appuient principalement sur la présence de tares héréditaires, bien qu'il soit reconnu que l'activité des neurotransmetteurs puisse être influencée à la fois temporairement et de façon plus permanente par des facteurs environnementaux. Les deux autres hypothèses, l'hypothèse virale et l'hypothèse de la lésion spécifique au cerveau, s'appuient surtout sur la notion d'un effet de l'environnement, quoiqu'il soit également admis qu'une vulnérabilité innée puisse jouer un rôle dans l'infection, l'anoxie, les traumatismes ou les troubles de l'apprentissage. Le marqueur de la vulnérabilité des schizophrènes, à la lumière de ces hypothèses à caractère plutôt environnemental, ne devrait pas se retrouver chez les parents non schizophrènes. Il faut toutefois tenir compte du fait que des infections se transmettent également dans les familles, que la classe sociale peut avoir une grande influence sur l'anoxie et les traumatismes à la naissance et que le milieu familial peut être à l'origine de mécanismes cognitifs défecteux.

L'hypothèse virale

Selon l'hypothèse virale, une infection virale ou viroïde précoce affectant le système nerveux central serait nécessairement à l'origine du développement de la schizophrénie (38). On a entre autres incriminé le virus de l'herpès, le cytomégalovirus, l'adénovirus et le rotavirus. Les titres d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien par titrage immunoenzymatique utilisant un antigène absorbé (ELISA) ont habituellement été négatifs, mais deux observations ont redonné de la vigueur à l'hypothèse virale.

La première a trait au désalignement des cellules de l'hippocampe dans les cas de schizophrénie examinés à l'autopsie (39). Les chercheurs ont considéré ce désalignement comme congénital mais il pourrait également provenir d'une infection à virus lent au cours de l'enfance. Incidemment, Mednick a souligné le rôle de l'hippocampe dans la schizophrénie après avoir observé un type de comportement particulier en état d'attention soutenue et d'éveil chez les enfants à haut risque (40). Mednick a également fait remarquer que l'hippocampe est particulièrement vulnérable à l'anoxie, ce qui pourrait également expliquer les résultats histologiques.

La seconde observation appuyant l'hypothèse virale (quoiqu'on puisse l'interpréter de bien d'autres façons) est celle, confirmée maintenant par de nombreux chercheurs, d'une augmentation du volume des ventricules latéraux du cerveau chez environ 20 à 30 % des schizophrènes, d'après les clichés tomodensitographiques (41).

Les schizophrènes dont les ventricules sont plus gros présentent plus de troubles ou de symptômes négatifs, plus de déficits neuropsychologiques, des antécédents prémorbides plus sombres et répondent mal aux neuroleptiques. La plupart des chercheurs corroborent ces résultats, mais certains les ont mis en doute (42, 43). Il ne semble pas y avoir d'association entre la taille des ventricules et la durée de la maladie ou du traitement

mais le rapport ventricule/cerveau augmente passé l'âge moyen, probablement à cause d'une atrophie des neurones.

À la lumière de l'hypothèse virale, on pourrait expliquer l'augmentation du rapport ventricule/cerveau chez un grand nombre de schizophrènes par une périventriculite provoquée par un cytomégalovirus.

Le fait que la technique pour mesurer le rapport ventricule/cerveau ne soit pas encore normalisée et que la taille des ventricules varie beaucoup au sein de la population normale entraîne une certaine confusion. L'augmentation du rapport ventricule/cerveau peut s'observer dans les familles, ce qui pourrait confirmer l'hypothèse virale.

La question de la spécificité est un problème important car on signale maintenant une augmentation du rapport ventricule/cerveau chez des sujets souffrant de nombreuses autres maladies (44).

La résonance magnétique nucléaire, la plus récente technique de visualisation, comporte plusieurs avantages par rapport à la tomodensitométrie en recherche psychiatrique. On peut visualiser un plus grand nombre de plans dans une section, l'image s'obtient grâce à l'émission de fréquences radio générées par des protons dans un champ magnétique, de sorte qu'il n'y a pas de rayons X ou de radioactivité et la technique peut être répétée sans danger dans les études longitudinales. On obtient de meilleurs contrastes et une image plus nette et plus claire avec la RMN; elle est donc plus puissante que la tomodensitométrie. Toutefois, l'obtention d'une image par RMN prend du temps et exige du sujet qu'il reste assis sans bouger pendant une période prolongée (1-4 heures avec pauses). La RMN n'a pu révéler de différences qualitatives entre neuf sujets schizophrènes et neuf témoins dans une étude où l'on a mesuré les structures cérébrales (45), mais la technique en est encore à ses débuts et l'aspect quantitatif doit être perfectionné.

De récentes études du rapport ventricule/cerveau chez des jumeaux schizophrènes ont jeté quelque lumière sur les facteurs génétiques ou environnementaux qui pourraient influencer la taille des ventricules latéraux. En général, les jumeaux homozygotes ont des ventricules dont la taille diffère très peu d'un jumeau à l'autre; l'influence génétique est donc très forte. Les jumeaux homozygotes dont l'un n'est pas schizophrène présentent des ventricules dont la taille est significativement différente d'un jumeau à l'autre et les jumeaux schizophrènes ont toujours des ventricules cérébraux plus gros que leurs jumeaux non schizophrènes et les sujets normaux (46). Ce qui indique qu'il pourrait également y avoir un effet de l'environnement sur la ventriculomégalie des schizophrènes. Dans un groupe de jumeaux schizophrènes, on n'a trouvé aucune évidence de ventriculomégalie alors qu'il y avait des antécédents familiaux de troubles psychiatriques graves. Parmi les schizophrènes qui n'avaient pas de tels antécédents familiaux, on observait un élargissement significatif des ventricules cérébraux et des signes de complications à la naissance. Chez les jumeaux normaux servant de témoins, ceux qui ont signalé des complications à la naissance avaient des ventricules cérébraux significativement plus gros (47). Ces chercheurs ont conclu que l'élargissement des ventricules

pourrait être un indicateur non spécifique d'un accident cérébral antérieur ou récent qui aurait produit une psychose (pas seulement la schizophrénie) chez des sujets relativement peu prédisposés génétiquement. On pense que les sujets à haut risque développent la maladie de toute façon, qu'ils aient ou non une pathologie cérébrale. Il semble donc que l'augmentation du rapport ventricule/cerveau indique plutôt un accident cérébral non génétique et soit corrélé étroitement avec des complications lors de l'accouchement (48).

L'hypothèse d'une lésion cérébrale spécifique

Le mot "lésion" dans l'hypothèse de la lésion cérébrale spécifique est utilisé assez librement pour désigner un déficit ou une anomalie confiné à une région du cerveau par opposition à un dysfonctionnement total du cerveau. Selon cette hypothèse, la cause réelle de la "lésion" (qu'elle soit d'origine neurochimique, virale ou anoxique) est moins importante que l'endroit où elle est située, endroit qui détermine probablement la fonction cérébrale touchée ou le dysfonctionnement. En d'autres mots, un syndrome schizophrénique pourrait se développer suite à une perturbation quelconque d'une ou de plusieurs zones particulières du cerveau. On recherche donc certaines particularités dans la structure ou la fonction des régions cérébrales vraisemblablement touchées. On a soupçonné l'hippocampe, comme on l'a déjà dit, car de nombreux schizophrènes sont incapables de concentrer leur attention sur un sujet. Le lobe limbique est le plus souvent impliqué et on a également soupçonné le striatum. Les progrès récents de la technologie ont donné naissance à deux nouvelles hypothèses selon la région affectée : l'hypoactivité du lobe temporal et le dysfonctionnement de l'hémisphère gauche.

A. L'hypoactivité du lobe temporal

On peut identifier les endroits où il y a activité cérébrale en mesurant le flux sanguin et la captation du glucose. Les études de la mesure du flux sanguin ont permis d'observer une diminution relative du flux sanguin cérébral dans les lobes frontaux des schizophrènes (49, 50). Buchsbaum et coll. (51) de même que Farkas et coll. (52) ont confirmé la présence d'une hypoactivité relative du lobe frontal chez des schizophrènes ne prenant pas de médicaments, par rapport à des témoins, à l'aide de la glucographie cérébrale ou en mesurant l'utilisation du glucose radioactif à l'aide de la tomographie par positrons. Buchsbaum et coll. ont publié un nouveau rapport portant sur une plus grande population soumise à une stimulation sensorielle (de façon à empêcher toute activité psychologique non contrôlée). Leur étude a porté sur seize schizophrènes qui ne prenaient pas de médicaments, onze sujets souffrant de troubles de l'affectivité et dix-neuf témoins. Leurs résultats confirment la présence d'une activité moins grande dans les régions antérieures par rapport aux régions postérieures du cerveau, c'est-à-dire une hypoactivité relative du lobe temporal chez les schizophrènes, comparativement aux sujets normaux, mais ils n'ont pas observé de différences entre les schizophrènes et les sujets atteints de troubles de l'affectivité. Les chercheurs énoncent plusieurs hypothèses pour expliquer leurs résultats, dont la possibilité

qu'une activité normale dans les zones frontales soit responsable de la planification des comportements ayant un but, faculté perturbée dans ces deux psychoses majeures (53).

L'hypoactivité relative du lobe frontal chez les schizophrènes corrobore les résultats d'une étude topographique qui a révélé une plus faible activité EEG dans le lobe frontal chez les schizophrènes, comparativement aux témoins (54).

Cette hypothèse concorde également sans doute avec les résultats qui montrent que les troubles de la capacité de poursuite oculaire sont parmi les anomalies les plus largement observées chez les schizophrènes. L'électrooculographie montre que ce dysfonctionnement est associé à un plus grand nombre de mouvements saccadés que prévu dans la poursuite oculaire d'une cible se déplaçant à une vitesse uniforme, comme un pendule qui oscille. La capacité de poursuite oculaire n'est pas influencée par la gravité de la maladie, ni par le traitement aux neuroleptiques. Ce dysfonctionnement est présent chez 50 à 85 % des schizophrènes, chez 8 % des individus normaux et chez 40 % des patients souffrant de troubles de l'affectivité (quoique le lithium puisse avoir un rôle à jouer dans ces cas). On observe ce dysfonctionnement chez 34 % des parents de schizophrènes et chez 10 % seulement des parents de patients souffrant de troubles de l'affectivité. Ce trouble semble dû à une désinhibition des mécanismes du champ oculaire frontal et peut constituer un marqueur de la vulnérabilité à la psychose, sinon à la schizophrénie (55, 56). Dans une étude récente, on indique que le trouble de la capacité de poursuite oculaire pourrait être un marqueur de la personnalité schizotypique, un état précurseur possible de la schizophrénie (57).

B. Le dysfonctionnement de l'hémisphère gauche

Plusieurs études différentes soulignent le rôle particulier de l'hémisphère gauche dans la schizophrénie.

a) Les épreuves neuropsychologiques et le potentiel évoqué

Les épreuves neuropsychologiques qui peuvent localiser les dysfonctionnements (certains sous-tests de la batterie de Halstead-Reitan et de la batterie de Luria-Nebraska) indiquent que la schizophrénie s'accompagne d'un trouble cognitif généralisé et d'une détérioration relativement plus importante de l'hémisphère gauche, particulièrement la région temporo-pariétale gauche (58). Toutefois, ces résultats ne sont pas obtenus invariablement (59). La mesure du potentiel évoqué appuie tout de même ces résultats car un stimulus sensoriel provoque un potentiel de plus faible amplitude chez les schizophrènes que chez les témoins. L'effet le plus marqué se fait sentir environ 300 millisecondes suivant le stimulus (le pic P300) dans la région temporo-pariétale, surtout dans l'hémisphère gauche. Le moment de la réaction et l'endroit où elle se produit indiquent une altération des facultés cognitives (qui pourrait provenir d'un trouble de l'apprentissage) en réponse à des stimulis non spécifiques (60).

b) La psychophysiologie

Les études électroencéphalographiques (EEG) (61), le flux sanguin (62), la densité cérébrale d'après les tomodensitogrammes (63, 64) et la méthode originale de Buchsbaum et coll. (51), mais non leur méthode plus récente (53) de glucographie à l'aide de la tomographie par positrons, appuient leur observation d'une altération plus importante de l'hémisphère gauche chez les schizophrènes, comparativement aux témoins. Trois des quadruplées Genain présentaient une captation du glucose plus faible dans l'hémisphère gauche, d'après la tomographie par positrons, le contraire de ce qu'on obtient habituellement (64).

c) Les épreuves de perception

La conduction cutanée (66), les épreuves d'écoute dichotique (67), les épreuves visuelles tachistoscopiques (68) de même que les épreuves de latéralisation tactile (69) appuient également dans l'ensemble la faiblesse de l'hémisphère gauche dans la schizophrénie.

d) Les épreuves de motricité

Les épreuves de latéralité manuelle (70, 71) et de capacité de poursuite oculaire (72) ont donné des résultats plus équivoques.

L'interprétation de ces données cumulatives présente de nombreuses difficultés. Les épreuves de latéralité doivent tenir compte de variables comme la manualité, le sexe (73) et la difficulté de l'épreuve. Différents modes sensoriels font appel à différentes régions du cerveau et rendent impossible toute généralisation des résultats d'un mode à l'autre (74). La latéralité dépend en grande partie de l'état du malade (75) et on doit tenir compte des effets des médicaments qu'il prend (76). De plus, certains résultats ne s'appliquent qu'à des sous-groupes de schizophrènes (77).

Il est néanmoins tentant d'essayer d'intégrer ce que nous savons des différences entre la région antérieure et la région postérieure et entre l'hémisphère gauche et l'hémisphère droit chez les schizophrènes comparativement aux témoins et à nos connaissances sur les asymétries neurochimiques. L'activité dopaminergique semble être distribuée de façon asymétrique dans le cerveau (78, 79) et la noradrénaline semble être distribuée selon un gradient antéro-postérieur (80). Pour certains sous-groupes de schizophrènes, les hypothèses neurochimique et régionale de l'étiologie de la maladie pourraient se confirmer l'une l'autre.

RÉSUMÉ

En résumé, les progrès techniques récents ont rendu possible l'examen des hypothèses actuelles sur l'origine de la schizophrénie. Les marqueurs de l'activité dopaminergique et de l'activité noradrénergique, l'atrophie

cérébrale, l'hypoactivité relative du lobe frontal, la diminution de la capacité de poursuite oculaire, et le dysfonctionnement relatif de l'hémisphère gauche semblent tous prometteurs mais manquent de spécificité pour servir d'instruments diagnostiques.

REFERENCES

1. Endicott, J., Nee, J., Fleiss, J., Cohen, J., Williams, J.B.W. and Simon, R. Diagnostic criteria for schizophrenia: Reliabilities and agreement between systems. Arch Gen Psychiat, 1982, 39, 8 84-889.

2. Williams, J.B.W. and Spitzer, R.L. Research diagnostic criteria and DSM-III, an annotated comparison. Arch Gen Psychiat, 1982 39, 1238-1289.

3. Hesselbrock, V., Stabenau, J., Hesselbrock, M., Mirkin, P. and Meyer, R. A comparison of two interview schedules. Arch Gen Psychiat, 1982, 39, 674-677.

4. Pope, H.G. Jr., Jonas, J.M. and Cohen, B.M. et al. Failure to find evidence of schizophrenia in first-degree relatives of schizophrenic probands. Am J Psychiat, 1982, 139, 826-828.

5. Abrams, R., Taylor, M.A. The genetics of schizophrenia: A reassessment using modern criteria. Am J Psychiat, 1983, 140, 171-175.

6. Karlsson, J.L. Family transmission of schizophrenia: A review and synthesis. Br J Psychiat, 1982, 140, 600-606.

7. Kendler, K.S. and Hays, P. Schizophrenia subdivided by the family history of affective disorder. A comparison of symptomatology and cause of illness. Arch Gen Psychiat, 1983, 40, 951-955.

8. McGuffin, P., Reveley, A. and Holland, A. Identical triplets: Non-identical psychosis? Br J Psychiat, 1982, 140, 1-6.

9. Caine, E.D. and Shoulson, I. Psychiatric syndromes in Huntington's disease. Am J Psychiat, 1983, 140, 728-733.

10. Dworkin, R.H. and Lenzenweger, M.F. Symptoms and the genetics of schizophrenia: Implications for diagnosis. Am J Psychiat, 1984, 14, 1541-1546.

11. Baron, M., Gruen, R. and Asnis, L. Schizophrenia: A comparative study of patients with and without family history. Br J Psychiat, 1982, 140, 516-517.

12. Kendler, K. and Hays, P. Familial and sporadic schizophrenia: A symptomatic, prognostic and EEG comparison. Am J Psychiat, 1982, 139, 1557-1562.

13. Gusella, J.F., Wexler, N.S. and Conneally, P.M. et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. Nature, 1983, 306, 234-238.

14. Haracz, J.L. The dopamine hypothesis: An overview of studies with schizophrenic patients. Schiz Bull, 1982, 8, 438-469.

15. Gattaz, W.F., Waldmeier, P. and Beckmann, H. CSF monoamine metabolites in schizophrenic patients. Acta Psychiat Scan, 1982, 66, 350-360.

16. DeLisi, L.E., Mirsky, A.F. and Buchsbaum, M.S. et al. The Genain quadruplets 25 years later: A diagnostic and biochemical follow-up. Psychiat Research, 1984, 13, 56-76.

17. DeLisi, L.E., Phelps, B.H. and Bridge, T.P. et al. MAO and schizophrenia. In Hanin, I., Usdin, E. (eds.) Biological Markers in Psychiatry and Neurology. New York: Pergamon Press, 1982.

18. Baron, M. and Levitt, M. Platelet monoamine oxidase activity: Relation to genetic factors in schizophrenia. Psychiat Res, 1980, 3, 69.

19. DeLisi, L.E., Wise, C.D. and Bridge, T.P. et al. A probable neuroleptic effect on platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenic patients. Psychiat Res, 1981, 4, 95.

20. Stevens, J.R. Blink rates: Psychosis or tardive dyskinesia? Am J Psychiat, 1978, 135, 223-227.

21. Kleinman, J.E., Weinberger, D.R. and Rogol, A.D., et al. Plasma prolactin concentrations and psychopathology in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiat, 1982, 39, 655-657.

22. Garnett, E.S., Firnau, G. and Nahmias, C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. Nature, 1983, 305, 137-138.

23. Lee, T., Seeman, P. and Tourtellotte, W.W., et al. Binding of ^{3}H-apomorphine in schizophrenic brains. Nature, 1978, 274, 897-900.

24. Lee, T. and Seeman, P. Elevation of neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. Am J Psychiat, 1980, 137, 191-197.

25. Owen, F., Cross, A.J. and Crow, T.J., et al. Increase dopamine receptor sensitivity in schizophrenia. Lancet, 1978, 2, 223-226.

26. MacKay, A.V.P., Bird, E.D. and Spokes, E.G., et al. Dopamine receptors and schizophrenia: Drug effect or illness? Lancet, 1980, 2, 915-916.

27. Seeman, P., Ulpian, C. and Bergeron, C., et al. Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brains of schizophrenics. Science, 1984, 225, 728-731.

28. LeFur, G., Zarifian, E. and Phal, T., et al. (^{3}H)-spiroperidol binding on lymphocytes: Changes in two different groups of

schizophrenic patients and effect of neuroleptic treatment. Life Sciences, 1983, 32, 249-255.

29. Rotstein, E., Mishra, R.K. and Singal, D.P., et al. Lymphocyte ^{3}H-spiroperidol binding in schizophrenia. Preliminary Findings. Prog Neuro Psychopharm & Biol Psychiat, 1983, 7, 729-732.

30. Wong, D.F., Wagner, H.N. and Dannals, R.F., et al. Effects of age on Dopamine and Serotonin receptors measured by Positron Tomography in the living human brain. Science, 1984, 226, 1393-1396.

31. VanKammen, D.P. Mini-review. Impaired noradrenergic transmission in schizophrenia. Life Sciences, 1984, 34, 1403.

32. Lake, C.R., Steinberg, D.E. and van Kammen, D.P., et al. Schizophrenia: Elevated cerebrospinal fluid norepinephrine. Science, 1980, 207, 331-333.

33. Farley, I.J., Price, K.S. and McCullough, E., et al. Norepinephrine in chronic paranoid schizophrenia: Above normal levels in limbic forebrain. Science, 1978, 200, 456-458.

34. Kemali, D. and Del Vecchio, Maj. M. Increased noradrenaline levels in CSF and plasma of schizophrenic patients. Biol Psychiat, 1982, 17, 711-718.

35. Kafka, M.S., van Kammen, D.P. and Kleinman, J.E., et al. Alpha-adrenergic receptor function in schizophrenia, affective disorder, and some neurological diseases. Communications in Psychopharmacology, 1980, 4, 477.

36. Iverson, L.L., Reynold, G.P. and Snyder, S.H. Pathophysiology of schizophrenia--causal role for dopamine or noradrenaline. Nature, 1983, 305, 577.

37. Hornykiewicz, O. Reply to Iverson et al. Nature, 1983, 305, 577-578.

38. Torrey, E.F. and Peterson, M.R. The viral hypothesis of schizophrenia. Schiz Bull, 1976, 2, 136.

39. Scheibel, A.B. and Kovelman, J.A. Disorientation of the hippocampal pyramidal cell and its processes in the schizophrenic patient. Biol Psychiat, 1980, 16, 101-102.

40. Mednick, S.A. Breakdown in individuals at high risk for schizophrenia: Possible predispositional perinatal factors. Mental Hygiene, 1970, 54, 50-63.

41. Maser, J.D. and Keith, S.J. CT scans and schizophrenia--report on a workshop. Schiz Bull, 1983, 9, 265-283.

42. Jernigan, T.L., Zatz, L.M. and Moses, J.A., et al. Computed tomography in schizophrenics and normal volunteers. Arch Gen Psychiat, 1982, 39, 765-770.

43. Nasrallah, H.A., Jacoby, C.G. and McCalley-Whitters, M., et al. Cerebral ventricular enlargement in subtypes of chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiat, 1982, 39, 774-777.

44. Rieder, R.O., Mann, L.S. and Weinberger, D.R., et al. Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizoaffective and bipolar affective disorder. Arch Gen Psychiat, 1983, 40, 735-739.

45. Smith, R.C., Calderon, M. and Ravichandran, G.K., et al. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: A preliminary study. Psychiat Res, 1984, 12, 137-147.

46. Reveley, A.M., Reveley, M.A. and Clifford, C.A., et al. Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. Lancet I, 1982, 540-541.

47. Reveley, A.M., Reveley, M.A. and Murray, R.A. Cerebral ventricular enlargement in non-genetic schizophrenia: A controlled twin study. Br J Psychiat, 1984, 144, 89-93.

48. Schulsinger, F., Parnas, J. and Petersen, E.T. et al. Cerebral ventricular size in the offspring of schizophrenic mothers. Arch Gen Psychiat, 1984, 41, 602-606.

49. Ingvar, D.H. and Franzen, G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiat Scan, 1974, 50, 425-462.

50. Ariel, R.N., Golden, C.J. and Berg, R.A. et al. Regional cerebral blood flow in schizophrenics. Arch Gen Psychiat, 1983, 40, 258-263.

51. Buchsbaum, M.S., Ingvar, D.H. and Kessler, R. et al. Cerebral glucography with positron tomography. Arch Gen Psychiat, 1982, 39, 251-259.

52. Farkas, T., Wolf, A.P. and Jaeger, J. et al. Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiat, 1984, 41, 293-300.

53. Buchsbaum, M.S., DeLisi, L.E. and Holcomb, H.H. et al. Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. Arch Gen Psychiat, 1984, 41, 1159-1166.

54. Morihisa, J.M., Duffy, F.H. and Wyatt, R.J. Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiat, 1983, 40, 719-728.

55. Holzman, P.S., Solomon, C.M. and Levin, S. et al. Pursuit eye movement dysfunctions in schizophrenia. Arch Gen Psychiat, 1984, 4, 136-139.

56. Levin, S. Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia I. Eye movement impairments. J Psychiat Res, 1984, 18, 27-55.

57. Siever, L.J., Coursey, R.D. and Alterman, J.S. et al. Impaired smooth pursuit eye movement: Vulnerability marker for schizotypal personality disorder in a normal volunteer population. Am J Psychiat, 1984, 14, 1560-1566.

58. Taylor, M.S., Greenspan, B. and Abrams, R. Lateralized neuropsychological dysfunction in affective disorder and schizophrenia. Am J Psychiat, 1979, 136, 1031-1034.

59. Kolb, B. and Whishaw, I.Q. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal or parietal function in neurological patients, J Nerv Ment Dis, 1983, 171, 435-443.

60. Roth, W.T., Pfefferbaum, A. and Kelly, A.F. et al. Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. Psychiat Res, 1981, 4, 199-212.

61. Abrams, R. and Taylor, M.A. Differential EEG patterns in affective disorder and schizophrenia. Arch Gen Psychiat, 1979, 36, 1355-1358.

62. Franzen, G. and Ingvar, D.H. Abnormal distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. J Psychiat Res, 1975, 12, 199-214.

63. Golden, C.J., Graber, B., Coffman, J., Berj, R., Block, S. and Brogan, D. Structural brain deficits in schizophrenia. Arch Gen Psychiat, 1981, 38, 1014-1017.

64. Largen, J.W., Calderon, M. and Smith, R.C. Asymmetries in the densities of white and grey matter in the brains of schizophrenics. Am J Psychiat, 1983, 140, 1060-1062.

65. Buchsbaum, M.S., Mirsky, A.F. and De Lisi, L.E. et al. The Genain quadruplets: Electro-physiological, positron emission and X-ray tomographic studies. Psychiat Res, 1984, 13, 95-108.

66. Venables, P.H. The electrodermal psychophysiology of schizophrenics and children at risk for schizophrenia. Controversies and developments. Schiz Bull, 1977, 3, 28-49.

67. Bruder, G.E. Cerebral laterality and psychopathology: A review of dichotic listening studies. Schiz Bull, 1983, 9, 134-151.

68. Gur, R.E. Left hemispheric dysfunction and left hemisphere overactivation in schizophrenia. J Abn Psychol 1978; 87: 226-238.

69. Scarone, S., Pieri, E. and Cazzulo, C.L. The asymmetric lateralization of tactile extinction in schizophrenia: The possible role of limbic and frontal regions. Br J Psychol 1982; 141: 350-353.

70. Chaugule, V.B. and Masters, R.S. Impaired cerebral dominance and schizophrenia. Br J Psychiat 1981; 139: 23-34.

71. Piran, N., Bigler, E.D. and Cohen, D. Motoric laterality and eye dominance suggest unique pattern of cerebral organization in schizophrenia. Arch Gen Psychiat 1982; 39: 1006-1010.

72. Erlichman, H. and Weinberger, A. Lateral eye movements and hemispheric asymmetry: A critical review. Psychol Bull 1978; 85: 1080-1101.

73. Schweitzer, L. Cerebral lateralization: Relation to subject's sex. Cortex 1980; 16: 559-566.

74. Schreider, S.J. Multiple measures of hemispheric dysfunction in schizophrenia and depression. Psychol Med 1983; 13: 287-297.

75. Nasrallah, H.A. Laterality and hemispheric dysfunction in schizophrenia. Dans F.A. Henn and H.A. Nasrallah (eds.), Schizophrenia as a Brain Disease, New York: Oxford University Press, 1982.

76. Magaro, P.A. and Page, J. Brain disconnection, schizophrenia and paranoia. J Nerv Ment Dis 1983; 11: 219-227.

77. Gruzelier, J.H. Cerebral laterality and psychopathology: Fact or fiction. Psychol Med 1981; 11: 219-227.

78. Glick, S.D., Ross, D.A. and Hough L.B. Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. Brain Res 1982; 234: 53-63.

79. Reynolds, G.P. Increased concentrations and lateral asymmetry of amygdala dopamine in schizophrenia. Nature 1983; 305: 527-529.

80. Morrison, J.H., Molliver, M.E. and Grzanna, R. Noradrenergic innervation of cerebral cortex. Widespread effects of local cortical lesions. Science 1979; 205: 313-316.

LES TROUBLES DE L'AFFECTIVITÉ

PROGRÈS BIOTECHNOLOGIQUES DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DE L'AFFECTIVITÉ

BARRY D. JONES, M.D., F.R.C.P.(C)

Université de Colombie-Britannique
Vancouver

RÉSUMÉ

Les progrès biotechnologiques dans le traitement des troubles de l'affectivité sont mis en lumière. Les domaines de recherche étudiés sont :

1) Les nouveaux traitements
2) Les variables permettant de prédire la réponse thérapeutique
3) La surveillance du traitement
4) Les théories sur le mécanisme d'action

L'application clinique des résultats de la recherche semble décevante. Le manque de spécificité des médicaments contre les troubles de l'affectivité et l'hétérogénéité des diagnostics retardent le progrès dans ce domaine.

PROGRÈS BIOTECHNOLOGIQUES DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DE L'AFFECTIVITÉ

Cade (1949) a été le premier à signaler un effet positif du lithium chez des maniaques. Zeller et coll. (1952) ont découvert que l'iproniazide est un inhibiteur efficace de la monoamine oxydase et, en 1957, on a découvert qu'il pouvait être utilisé pour traiter la dépression. En 1958, Kuhn (1958) a découvert que l'imipramine pouvait être un antidépresseur efficace et, peu après, d'autres antidépresseurs tricycliques ont été introduits. C'est également au cours des années 1950 que les neuroleptiques se sont avérés efficaces dans le traitement de la manie ainsi que des psychoses schizophréniques (Delay et Deniker, 1952; Davis, 1965; Spring et coll., 1970). C'est donc durant cette période de dix ans que bon nombre de médicaments efficaces actuellement en usage dans le traitement des troubles unipolaires ou bipolaires de l'affectivité ont fait leur apparition, et la mise au point de ces médicaments a annoncé non seulement une ère de progrès cliniques considérables dans le domaine du traitement, mais également la possibilité de réaliser d'autres percées au plan biotechnologique.

Au début de 1985, environ 30 ans après la mise au point de ces premiers médicaments, il est intéressant d'étudier l'état actuel des connaissances en ce qui a trait aux progrès biotechnologiques dans le traitement des troubles de l'affectivité. Nous devons précisément nous demander quels sont les progrès réalisés, quels domaines semblent prometteurs et pourquoi la progression s'est avérée décevante dans certains autres domaines.

On peut, très sommairement, classer la recherche dans le traitement des troubles de l'affectivité sous quatre rubriques :

1. L'évaluation des nouveaux traitements
2. Les variables permettant de prédire la réponse thérapeutique, dont les variables cliniques, biologiques et celles générées par une provocation pharmacologique
3. La surveillance du traitement
4. La compréhension du mécanisme d'action des traitements

On peut également classer les traitements des troubles de l'affectivité, très sommairement encore une fois, sous trois rubriques :

1. Le traitement aigu de la dépression
2. Le traitement aigu de la manie
3. Les traitements d'entretien ou de la maladie elle-même

Une telle classification permet d'établir les rapports entre ces domaines particuliers de la recherche et les différents traitements des troubles de l'affectivité (voir la figure 1).

Il est évident que la recherche actuelle sur les principaux troubles de l'affectivité, classés dans le DSM III, qui a trait principalement aux traitements pharmacologiques, est vaste et touche à un large éventail de disciplines et de techniques. Le présent article ne peut donc pas passer en revue tous les progrès et les travaux de la recherche actuelle dans le traitement des troubles de l'affectivité. L'objectif de cette mise au point est plutôt de souligner les domaines de recherche qui semblent prometteurs et, deuxièmement, d'examiner l'effet des recherches récentes et actuelles sur l'application clinique pratique du traitement des troubles de l'affectivité. Enfin, je traiterai des problèmes auxquels nous avons à faire face pour combler le fossé entre la recherche et la clinique.

APERÇU DES RECHERCHES ACTUELLES

Nouveaux traitements

Vingt ans après la mise au point du premier traitement pharmacologique efficace des troubles de l'affectivité, la majorité des médicaments prescrits en 1985 s'inspirent encore des traitements mis au point à l'origine. Bien qu'on puisse penser à première vue qu'il y a eu peu de progrès dans le développement de nouveaux traitements, il y a eu en fait des progrès importants dans l'arsenal clinique dont disposent les médecins pour traiter les troubles de l'affectivité. En ce qui concerne la dépression, les antidépresseurs dits de seconde génération (Feighner, 1981) qu'on perfectionne sans cesse sont, contrairement à leurs ancêtres tricycliques, de plus en plus spécifiques dans leur action sur le cerveau et, par conséquent, ont des effets secondaires incontestablement moins importants que les médicaments précédents. De plus, la mise au point de médicaments dont l'action est atypique, c'est-à-dire ne se traduisant pas par un blocage significatif du recaptage de la noradrénaline ou de la sérotonine, a incité les

chercheurs à reconsidérer les mécanismes d'action proposés pour ces médicaments de même que l'étiologie possible des maladies en cause (Charney et coll., 1981). On enregistre également des progrès continuels dans la découverte de nouveaux adjuvants pour traiter la dépression. Des agents comme les dérivés thyroïdiens (Schwarcz et coll., 1984; Goodwin et coll., 1982), les composés à base d'oestrogènes et de progestérone (Oppenheim, 1982; Prange, 1972), les précurseurs des transmetteurs comme le tryptophane (Chouinard et coll., 1983), la tyrosine (Van Praag, 1984), la L-dopa (Baldessarini, 1984) et même des médicaments comme le lithium (De Montigny et coll., 1984; Heninger et coll., 1984; Louie, 1984) ont été étudiés et se sont révélés prometteurs pour traiter les patients qui ne répondent pas de façon optimale au traitement par des antidépresseurs uniquement.

En ce qui a trait à la manie, on a mis au point des antimaniques qu'on pourrait appeler de seconde génération qui semblent déjà prometteurs, tout comme les antidépresseurs de seconde génération, et qui pourraient avoir une action plus spécifique et présenter moins d'effets secondaires, surtout comparés aux neuroleptiques. De plus, ces antimaniques de seconde génération, comme la carbamazépine (Ballenger et Post, 1984; Okuma et coll., 1984; Post et coll., 1984), le clonazépam (Chouinard et coll., 1983), la clonidine (Zubenko et coll., 1984), le vérapamil (Giannini et coll., 1984) et l'acide valproïque (Emrich et coll., 1984) soulèvent des questions intéressantes au sujet du mécanisme d'action des agents antimaniques et également sur l'étiologie possible du syndrome de la manie. On continue également de découvrir de nouvelles façons de renforcer les médicaments habituels en administrant en même temps des dérivés thyroïdiens (Stancer, Persad, 1982; von Hofmann et Bolen, 1969), des composés à base d'oestrogènes et de progestérone (Oppenheim, 983) et du tryptophane (Chouinard, communication personnelle).

Le traitement d'entretien des troubles de l'affectivité, tant unipolaires que bipolaires, a également progressé de façon spectaculaire grâce à la carbamazépine qui s'est révélée efficace pour traiter les troubles bipolaires et qu'on peut utiliser à la place du lithium (Post et coll., 1984). De plus, les stratégies de potentialisation soulignées dans le traitement épisodique de la dépression et de la manie pourraient s'avérer utiles également dans les traitements d'entretien, mais ces stratégies n'ont pas encore été vérifiées dans des études à double insu.

En résumé, la recherche de nouveaux traitements des troubles de l'affectivité a fait des progrès. Toutefois, ces progrès se limitent en général aux traitements comportant moins d'effets secondaires ou présentant des modes d'action atypiques et pouvant ainsi augmenter le nombre de patients susceptibles de répondre aux traitements. Les stratégies de traitement auxiliaire sont également très prometteuses mais la recherche en est encore à ses débuts et les raisons de l'efficacité des adjuvants n'ont à peu près pas encore été étudiées.

Variables permettant de prédire la réponse thérapeutique

VARIABLES CLINIQUES

On effectue depuis un certain nombre d'années des recherches sur les variables permettant de prédire la réponse thérapeutique, qui pourraient nous aider à choisir le premier traitement à utiliser, mais ces recherches ont malheureusement eu peu de succès. Dans le domaine de la dépression, la division en sujets agités ou retardés (Bielski et Friedel, 1976; Paykel et coll., 1979), en psychotiques ou non psychotiques (Glassman et Roose, 1981) et en typiques ou atypiques (Quitkin et coll., 1979) n'a pas permis de prédire à coup sûr le type d'antidépresseur à utiliser ni son efficacité. De la même façon, les variables cliniques comme l'âge (Raskin, 1975), la rapidité d'installation de la maladie (Bielski et Friedel, 1976) et les symptômes concomitants d'anxiété comme les phobies et la dépersonnalisation (Raskin et Crook, 1976) ne sont pas clairement apparus comme valables, d'après les études scientifiques contrôlées, pour prédire la réponse thérapeutique. Un certain nombre d'études ont relié assez régulièrement le comportement suicidaire à la diminution de l'activité sérotoninergique (Asberg et coll., 1980; Traskman-Bendz et coll., 1980). Il est possible qu'avec la mise au point d'agonistes de la sérotonine plus spécifiques, cette variable clinique puisse prédire la réponse thérapeutique. En attendant, le seul élément diagnostique qui puisse clairement indiquer comment traiter un épisode de dépression est le diagnostic différentiel entre une maladie unipolaire ou bipolaire. Les déprimés bipolaires répondent également bien à un traitement au lithium ou à un antidépresseur courant mais le traitement au lithium est moins susceptible de déclencher la manie (Kukopulos et coll., 1980; Quitkin et coll. 1982).

En ce qui a trait au traitement de la manie, on ne fait que commencer à étudier les variables diagnostiques et cliniques permettant de prédire la réponse thérapeutique car les antimaniques de seconde génération sont de découverte récente. Post a suggéré, sur la foi d'observations cliniques, que la carbamazépine pourrait être efficace chez les patients où la manie et la dépression alternent rapidement et chez les patients hospitalisés qui présentent des symptômes psychotiques; ce médicament pourrait donc mieux contrôler les accès de manie chez ces patients (Post et coll., 1984). Cette observation devra toutefois être étayée par de plus amples recherches. Ce qui ressort clairement est que les maniaques ne doivent pas nécessairement présenter des manifestations cliniques associées à l'épilepsie dans leurs épisodes de manie pour répondre à un traitement à la carbamazépine et, en fait, les patients qui présentent de telles manifestations ne répondent pas mieux aux carbamazépines (Post et coll., 1984). On n'a pas encore découvert de variables cliniques permettant de prédire la réponse à d'autres antimaniques, y compris le lithium.

Qu'il s'agisse du traitement de la phase aigue ou du traitement d'entretien des troubles de l'affectivité, l'utilisation de variables diagnostiques et cliniques pour prédire la réponse thérapeutique se fait jusqu'à un certain point selon ce qui a été décrit précédemment à propos de la distinction entre la dépression unipolaire et la dépression bipolaire. Il est clair que la dépression bipolaire exige un traitement d'entretien au

lithium ou à la carbamazépine. On traite habituellement la dépression unipolaire en administrant des doses d'entretien d'antidépresseurs, mais des études indiquent que le lithium peut être aussi efficace (Angst et coll., 1978; Schou et coll., 1979; Prien et coll., 1980). Comme on l'a dit précédemment à propos de la manie, la carbamazépine pourrait être cliniquement plus efficace pour les troubles de type bipolaire à alternance rapide, étant donné que le lithium est notoirement inefficace. Toutefois, le recours au lithium comme traitement principal doublé d'un adjuvant demeure une solution de rechange intéressante à la carbamazépine dans le traitement de tels troubles.

VARIABLES BIOLOGIQUES

Depuis la mise au point des antidépresseurs et des antimaniques il y a vingt ans, on a souvent tenté de trouver des épreuves de laboratoire permettant de prédire la réponse thérapeutique ou le médicament à essayer en premier lieu. Dans le domaine de la dépression, les principales études ont porté pendant plusieurs années sur le dosage des métabolites des neurotransmetteurs, comme le métabolite 5HIAA de la sérotonine (Van Praag, 1977; Asberg et coll., 1976), le métabolite MHPG de la norépinéphrine (Mas et coll., 1972; Schildkraut, 1973; Beckmann et Goodwin, 1975; Hollister et coll., 1980) et l'acide homovanillique, métabolite de la dopamine (Jimerson et Post, 1984) et ces études tentaient d'établir une corrélation entre une déficience en ces métabolites et l'efficacité du médicament, étant donné la capacité du médicament d'augmenter l'activité du transmetteur considéré comme déficient. La stratégie a donné lieu à un certain nombre de résultats statistiquement significatifs dans certaines études mais non significatifs dans d'autres (Spiker, 1984). On pouvait toutefois s'attendre à avoir des résultats non significatifs étant donné les failles du système, c'est-à-dire l'incapacité d'un métabolite en particulier de donner une idée fidèle de l'activité centrale du neurotransmetteur, la possibilité que la spécificité du médicament mesuré n'ait rien à voir avec l'action de l'antidépresseur ou que le médicament ne soit en fait pas spécifique dans ce cas. Une observation a toutefois résisté mieux que les autres à l'épreuve du temps dans ce domaine : le faible taux de MHPG dans l'urine avant le traitement indique une réponse favorable à des médicaments, comme la désipramine, qui bloquent de façon assez spécifique le recaptage de la noradrénaline (Maas et coll., 1972; Schildkraut, 1973; Beckmann et Goodwin, 1975; Hollister et coll, 1984). Toutefois, l'observation du fait que le taux urinaire de MHPG ne rend compte que de 20 % du renouvellement de la norépinéphrine centrale (Blombery et coll., 1980) ne modifie pas les résultats mais jette un doute sur l'interprétation qu'on en a faite. Des dosages comme celui de la COMT dans les érythrocytes (Davidson et coll., 1976), un enzyme important dans le métabolisme des catécholamines, de même que des mesures phychophysiologiques comme la réponse moyenne provoquée par une stimulation visuelle (Buchsbaum 1984), ont été proposés pour identifier les patients qui répondent à un traitement à l'imipramine. Depuis peu, on croit que des techniques comme celle de la liaison d'antidépresseurs marqués aux récepteurs (Hrdina, 1983), pourraient se révéler prometteuses dans l'identification de sous-types spécifiques de dépression (liaison de l'imipramine = sites de recaptage de la sérotonine; liaison de la désipramine = sites de recaptage de la noradrénaline) et pourraient ainsi

permettre d'anticiper la réponse thérapeutique. Ces techniques n'en sont encore qu'à leur tout début.

Dans le traitement de la manie, les dosages biologiques servent non seulement à prédire la réponse thérapeutique dans les cas de dépression mais jettent également la lumière sur des sujets comme les propriétés des membranes. On a ainsi émis l'hypothèse que le lithium pouvait être transporté grâce à des canaux dans les membranes cellulaires (Dorus et coll., 1983). On croit que certaines caractéristiques de ce mécanisme de transport pourraient permettre de prédire la réponse thérapeutique au lithium (Pandey et coll., 1979).

En ce qui a trait au traitement de la phase aigue et au traitement d'entretien, on considère généralement que les variables biologiques permettant de prédire la réponse thérapeutique sont celles qui peuvent prédire la réponse à des traitement par des antidépresseurs ou des antimaniques. Toutefois, on a fait peu de recherche dans ce domaine.

PROVOCATION PHARMACOLOGIQUE

Les difficultés à établir une corrélation claire entre la réponse à un médicament et les observations cliniques ou biologiques ont tout récemment donné naissance à la stratégie de la provocation pharmacologique. Cette approche s'appuie sur le fait que des différences qui ne sont pas évidentes lorsque le patient est à l'état de base peuvent se manifester lorsqu'il reçoit une dose unique d'un médicament ou d'un agent qui provoque un effet au niveau d'un neurotransmetteur en particulier. La réponse à une telle provocation peut alors être utilisée pour prédire la réponse à un antidépresseur, à un antimanique ou à un traitement d'entretien.

Dans le traitement de la dépression, le prototype de telles études de provocation est celui où l'amélioration de l'humeur en réponse à l'amphétamine a été utilisée pour identifier les malades qui pourraient répondre à l'imipramine ou à la désipramine (Fawcett et Siomopoulos, 1971).

Les amphétamines ont également été utilisées dans le cadre d'une provocation neuro-endocrinienne où la réponse de l'hormone de croissance était utilisée pour prédire la sensibilité des récepteurs noradrénergiques (Sanger et coll., 1976). De la même façon, on a utilisé la clonidine pour identifier les mécanismes noradrénergiques hypothétiquement moins sensibles chez les déprimés (Matuesek et coll., 1980). Même si techniquement ce ne sont pas des épreuves de provocation médicamenteuse, l'épreuve de freinage à la dexaméthasone (EFD) (Brown, 1984) et l'épreuve TRH-TSH (Extein et coll., 1984) ont fait l'objet de beaucoup d'attention dans les dernières publications, non seulement pour faciliter le diagnostic mais également pour prédire la réponse thérapeutique. On a prétendu que les patients qui échappent à l'action de la dexaméthasone ont une fonction noradrénergique déficitaire et répondent aux noradrénergiques comme la désipramine (Brown et coll., 1980). Toutefois, on a récemment mis en doute la spécificité de l'épreuve de freinage à la dexaméthasone, non seulement pour prédire la réponse à un médicament mais également pour orienter le diagnostic

(Hwu et coll., 1981); l'épreuve TRH-TSH, de même que les autres épreuves mentionnées précédemment, présentent les mêmes problèmes (Insel et Murphy, 1984). Enfin, les antidépresseurs eux-mêmes, dans leurs premières manifestations comme la suppression de la période des mouvements oculaires rapides, ont été proposés pour prédire la réponse thérapeutique (Kupfer et coll., 1976).

Dans le traitement de la manie, les provocations pharmacologiques utilisées pour prédire la réponse à un médicament ressemblent à ce qu'on utilise dans les cas de dépression. On a également proposé d'utiliser les premières manifestations d'un traitement, comme la diminution du taux de thyroxine après l'administration de carbamazépine, pour prédire la réponse à la carbamazépine (Post et coll., 1984). Toutefois, ces observations, comme la suppression de la période des mouvements oculaires rapides servant à prédire la réponse à un antidépresseur, peuvent simplement indiquer jusqu'à quel point un médicament peut agir, que ce soit pour produire un effet secondaire ou un effet thérapeutique. Ces observations qui permettent de prédire l'issue à long terme d'un traitement sont quand même utiles étant donné le laps de temps assez long nécessaire à ces agents pour agir dans un traitement.

Ces observations sont particulièrement utiles tant pour le traitement d'entretien que pour le traitement principal et pour prédire la réponse thérapeutique. On a indiqué que des épreuves comme l'épreuve de freinage à la dexaméthosone, normalisée auparavant chez des patients présentant une absence de suppression, peuvent prédire non seulement le traitement de choix mais également le moment ou le traitement d'entretien peut être interrompu (Brown, 1984). Mais, dans ce domaine comme ailleurs, il ne faut pas perdre de vue les considérations précédentes sur la spécificité et l'utilité de l'épreuve de freinage à la dexaméthosone et des autres épreuves.

Surveillance du traitement

La recherche dans le domaine de la surveillance du traitement s'inspire la plupart du temps d'une corrélation entre le dosage du médicament dans le plasma et la réponse clinique. Dans le traitement de la dépression, les premières publications à ce sujet indiquaient que le traitement par des antidépresseurs, comme la nortryptiline, était efficace seulement à l'intérieur d'une certaine gamme de doses (Potter et Sinnoila, 1984). Tous les antidépresseurs n'agissent pas de cette façon, mais cela est bien acquis dans le cas de la nortryptiline. Toutefois, de nombreux problèmes méthodologiques dans les études qui tentaient de trouver une corrélation entre le taux plasmatique et une réponse clinique ont peut-être masqué un lien possible. De nouvelles techniques de surveillance du traitement qui ne font pas appel directement à un dosage plasmatique offrent des perspectives intéressantes. On a rapporté une corrélation entre la réponse clinique et l'action du médicament, mesurée par la compétition avec un ligand au niveau du récepteur ou par inhibition du captage du transmetteur dans les membranes périphériques, comme les plaquettes (Singjaerde, 1984).

Il faudra toutefois de plus amples recherches avant que ces techniques ne remplacent d'autres techniques de surveillance du traitement dans les cas de dépression.

En ce qui concerne la manie, le dosage du lithium constitue une méthode bien établie de surveillance du traitement des épisodes aigus de manie. Les données indiquent que des taux de lithium ne dépassant pas 1,5 milliéquivalent par litre sont efficaces pour contrôler les épisodes aigus de manie (Baldessarini, 1979). Toutefois, ces taux ne sont finalement que des indications et ne remplacent pas la surveillance clinique des effets secondaires et la modification appropriée de la dose.

En ce qui a trait au traitement de la maladie elle-même, le taux plasmatique de lithium est également un critère bien établi dans l'arsenal clinique du traitement et de l'entretien des patients atteints de psychose maniaco-dépressive. Toutefois, il n'y pas eu de travaux de recherche poussés pour corroborer les taux sur lesquels la plupart des médecins s'entendent pour administrer un traitement, certaines études indiquant en fait que des taux moins élevés seraient plus efficaces que ceux consacrés par l'usage clinique dans le traitement de la manie aiguë et le traitement d'entretien des troubles bipolaires (Hullin, 1980).

On est en train d'établir les taux plasmatiques de carbamazépine ayant une efficacité thérapeutique. La plupart des cliniciens utilisent actuellement les doses considérées comme ayant une efficacité thérapeutique pour lutter contre les diverses formes d'épilepsie. Enfin, on fait également des recherches sur le dosage de médicaments comme le lithium dans les érythrocytes ou dans la salive. Le dosage du lithium dans les érythrocytes et le rapport entre le taux intracellulaire et le taux extracellulaire peut identifier un sous-groupe de maniaco-dépressifs présentant un rapport élevé et un autre groupe particulièrement sensible aux effets toxiques du lithium (Cooper et Carroll, 1981). Le dosage du lithium dans la salive serait moins envahissant que le dosage plasmatique mais il y a un problème du fait que le rapport entre la concentration de lithium dans le plasma et celle dans la salive varie beaucoup d'un individu à l'autre (Sims, 1980). En général, l'utilité clinique de ces deux techniques reste douteuse.

Mécanisme d'action

L'étude du mécanisme d'action des médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'affectivité est un domaine de recherche en pleine activité et on espère qu'elle permettra de découvrir l'étiologie et la pathophysiologie des troubles eux-mêmes. Dans le domaine de la dépression, il y a eu de nouveaux progrès en recherche avec la mise au point des techniques de liaison aux récepteurs qui ont donné lieu à un certain nombre de nouvelles hypothèses au sujet du mécanisme d'action des antidépresseurs. Les hypothèses antérieures sur l'efficacité des antidépresseurs, qui s'appuyaient sur le blocage du recaptage des neurotransmetteurs en cause comme la sérotonine et la noradrénaline ont cédé le pas aux théories sur la modification du récepteur. Ces théories sont plus plausibles car une modification graduelle de l'activité des récepteurs cadre bien avec la réponse

retardée des antidépresseurs alors que le blocage du recaptage des neurotransmetteurs se produit immédiatement après l'administration des antidépresseurs. Les publications sur la modification des récepteurs traitent d'un sujet complexe et il y a autant de récepteurs impliqués que de médicaments utilisés pour traiter la maladie. Toutefois, les résultats dans leur ensemble indiqueraient que bon nombre d'antidépresseurs exercent leurs effets en rendant hyposensibles les récepteurs bêta-adrénergiques post-synaptiques ou en rendant hypersensibles les récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques (Charney, 1981). Ce qui nous porterait à spéculer que la dépression provient d'une hyperactivité du système bêta-adrénergique alors que dans d'autres cas, elle pourrait être due à une diminution de l'activité des systèmes sérotoninergiques ou enfin à une combinaison des deux. Il n'est pas nécessaire, comme le préconisent certains théoriciens, d'avoir une hypothèse unique sur le mécanisme d'action de tous les antidépresseurs lorsqu'on accepte la possibilité qu'il puisse y avoir plusieurs étiologies à la dépression.

La recherche sur le mécanisme d'action des médicaments efficaces dans les cas de manie a légèrement bifurqué récemment avec la mise au point des antimaniques de seconde génération. Étant donné qu'un certain nombre de ces médicaments sont également des antiépileptiques, on a élaboré des théories sur un lien possible entre la manie et l'épilepsie. On suggère, entre autres, que certains médicaments efficaces dans le traitement de la manie, comme la carbamazépine et l'acide valproïque, exercent leurs effets en supprimant le "kindling" au niveau du lobe temporal (Post et coll., 1984). Fait intéressant, les électrochocs suppriment également le kindling et les possibilités de crise quoique le traitement en lui-même produise une crise. L'efficacité du clonazépam dans les cas de manie confirme également cette hypothèse (Chouinard et coll., 1983). Toutefois, l'absence de corrélation entre l'efficacité du médicament et sa capacité à supprimer le kindling lorsqu'on inclut des médicaments comme la phénytoïne, met cette hypothèse en doute. Par ailleurs, le lithium, le plus ancien médicament utilisé contre la manie, et d'autres médicaments efficaces dans les cas de manie, comme les neuroleptiques, ne semblent pas avoir un mécanisme d'action semblable dans la manie. Par conséquent, on continue de se pencher sur des théories comme les effets sur les membranes, la modification des récepteurs et l'altération des neurotransmetteurs (Bunney et Garland, 1984).

Les théories concernant le mécanisme d'action des traitements d'entretien utilisés dans les cas de troubles de l'affectivité s'inspirent avant tout des mêmes critères que celles qui tentent d'expliquer l'efficacité des traitements épisodiques sauf que l'explication du mécanisme d'action d'un traitement d'entretien efficace doit tenir compte du fait que le traitement supprime à la fois la dépression et la manie. Cela pose certains problèmes dans l'élaboration de la théorie. On pourrait expliquer que les médicaments prophylactiques peuvent supprimer l'hypersensibilité des récepteurs (manie) en réponse à une diminution de l'activité du système neurotransmetteur (dépression), prévenant ainsi le changement d'humeur et contrôlant l'oscillation de l'activité du neurotransmetteur, mais ces théories demeurent très spéculatives pour le moment (Bunney et Garland, 1984).

APPLICATIONS CLINIQUES ACTUELLES

La figure 2 présente les applications cliniques actuelles de la plupart des recherches effectuées au cours des vingt dernières années et plus récemment dans le domaine du traitement des troubles de l'affectivité. On peut voir que peu des recherches actuelles et des recherches antérieures mentionnées dans le tableau 1 ont vraiment donné lieu à des changements pratiques dans les soins et les traitements que reçoivent les patients souffrant de troubles de l'affectivité. Les principaux progrès ont été faits dans la catégorie des nouveaux traitements. Comme on l'a déjà dit, la mise au point des antidépresseurs et des antimaniques de seconde génération de même que l'utilisation de la carbamazépine et des divers traitements auxiliaires destinés à la fois aux épisodes psychotiques et à la maladie à long terme ont augmenté les possibilités du clinicien dans le traitement de ces troubles. De plus, ces nouveaux médicaments ont, dans bien des cas, non seulement un mode d'action différent mais également moins d'effets secondaires, ce qui assure aux patients un confort accru et surtout peut les aider à se conformer davantage au traitement. Toutefois, il faut dire qu'en dépit des progrès réalisés, on ne dispose pas encore de traitements totalement nouveaux et plus efficaces pour remplacer les anciens traitements introduits il y a environ vingt ans.

La déception est encore plus grande lorsqu'on examine d'autres types de recherche et leurs effets pratiques sur le traitement des patients. Comme on peut le voir dans la figure 2, seul le dosage du lithium plasmatique dans le traitement de la manie et le traitement d'entretien des troubles bipolaires, et parfois des troubles unipolaires, est activement utilisé et fait partie de la pratique clinique quotidienne. De plus, seul le diagnostic différentiel entre un trouble affectif unipolaire et un trouble bipolaire est utilisé pour prédire la réponse thérapeutique et le meilleur médicament à utiliser dans le traitement d'entretien. Une des premières questions qui nous vient à l'esprit est pourquoi vingt années de recherche ont-elles apporté si peu d'améliorations pratiques dans le traitement des patients souffrant de troubles de l'affectivité, surtout dans des domaines comme la prédiction de la réponse thérapeutique et la surveillance du traitement. Il pourrait y avoir de nombreuses explications, mais examinons certains facteurs qu'il serait en notre pouvoir de modifier. L'un des principaux fossés entre la recherche et les améliorations pratiques dans la prise en charge et le traitement des patients provient de la mauvaise qualité des méthodes de recherche. Il est certain qu'une bonne proportion des recherches souffre de lacunes au plan méthodologique, ce qui rend les résultats pratiquement impossibles à interpréter ou inapplicables. Il y a également le problème des instruments inadéquats. Les instruments servant à étudier les traitements des troubles de l'affectivité doivent contourner à vulnérabilité du cerveau aux techniques envahissantes et présenter le moins de failles possible de façon à réduire au minimum les variables incontrôlables dans un système qui en contient déjà beaucoup. Toutefois, à mesure que les méthodes de recherche s'amélioreront et que les chercheurs disposeront d'instruments des plus perfectionnés, nous serons de moins en moins à la merci des problèmes qui nous empêchent de mettre nos connaissances en pratique. Nous pourrons donc aborder d'autres problèmes comme l'hétérogénéité des diagnostics. Dans

beaucoup de travaux de recherche sur le traitement des troubles de l'affectivité, on suppose implicitement que ces troubles ont des étiologies peu nombreuses. Toutefois, en établissant des analogies avec d'autres domaines de la médecine qui ont trait à des syndromes affectant une grande proportion de la population, on découvrira très probablement que les principaux troubles de l'affectivité ne se résument pas simplement à deux troubles, un trouble unipolaire et un trouble bipolaire, mais qu'il s'agit de plusieurs maladies ayant diverses étiologies et se manifestant finalement soit par la dépression, soit par la dépression alternant avec la manie. On peut considérer que c'est là une des raisons pour lesquelles il est difficile de faire de la recherche productive, étant donné qu'à tout moment on étudie des étiologies diverses, même lorsqu'on utilise les critères diagnostiques les plus rigides.

Des méthodes de prédiction de la réponse thérapeutique, comme les dosages biologiques ou les provocations pharmacologiques, peuvent être vouées à l'échec car les mécanismes pathophysiologiques visés risquent de n'être présents que chez un petit nombre des patients étudiés. La surveillance du traitement pourrait également être influencée car différentes doses ou activités du médicament pourraient être nécessaires selon l'étiologie particulière de la maladie traitée. Au problème de l'hétérogénéité du diagnostic, qui entrave les recherches dans le traitement des troubles de l'affectivité, s'ajoute celui de l'absence de médicaments spécifiques pour traiter efficacement ces maladies. Établissons une analogie avec l'anémie. Le traitement symptomatique le plus efficace dans les cas d'anémie, quelle qu'en soit la cause, est la transfusion de sang. Toutefois, en injectant un agent comme la vitamine B_{12} à un groupe de patients présentant les symptômes cliniques de l'anémie, on pourrait peut-être améliorer l'état d'un seul individu. En l'absence de moyens pour prédire la réponse thérapeutique, comme des résultats cliniques montrant des déficits neurologiques et des résultats de laboratoire indiquant une anémie macrocytaire et une diminution du taux de vitamine B_{12}, la possibilité que l'administration d'une telle substance puisse constituer un traitement efficace pourrait passer inaperçue. Cela se traduirait également par l'incapacité de découvrir que certaines anémies sont liées à une carence en vitamine B_{12}, que le mécanisme d'action de la B_{12} fait en sorte de corriger cette carence et qu'il existe des corrélations cliniques et des épreuves de laboratoire qui permettent d'identifier les patients affectés de tels troubles. Dans le domaine du traitement des troubles de l'affectivité, nous avons été, jusqu'à tout récemment, dans la situation où nous devons traiter les troubles de l'affectivité avec l'équivalent d'une transfusion sanguine, c'est-à-dire par des antidépresseurs à action multiple comme les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la MAO, les électrochocs et le lithium. En effet, les critères utilisés par les gouvernements et les entreprises pharmaceutiques pour étudier et éventuellement mettre un médicament sur le marché sont biaisés et tendent à produire continuellement des traitements non spécifiques et à spectre étendu pour les troubles de l'affectivité. Si l'on ajoute à cela la tendance à étudier les traitements à court terme s'appliquant à des épisodes de la maladie au lieu de traitements à long terme s'appliquant aux caractéristiques même de la maladie, nous pouvons voir que, comme dans le cas de la tranfusion de sang dans le traitement de l'anémie, cela équivaut à trouver des traitements non

spécifiques efficaces mais ne réussissant pas à maintenir longtemps le patient en rémission, puisque le mécanisme pathophysiologique principal n'est pas touché.

Comment donc s'attaquer à ces problèmes en vue de rendre la recherche plus applicable et plus productive dans ce domaine. Il faut d'abord et avant tout rechercher des médicaments plus spécifiques, des médicaments capables non seulement de produire moins d'effets secondaires mais également d'exercer une action plus spécifique sur le cerveau. Mais, quel genre de spécificité? La réponse à cette question est spéculative lorsqu'on pense aux effets pharmacologiques centraux en cause. On peut toutefois mesurer une spécificité d'ordre clinique. En utilisant encore l'analogie de l'anémie et de la vitamine B_{12}, on pourrait dire que le médicament le plus intéressant, mais pas nécessairement au plan commercial, serait celui qui serait efficace chez des patients ne répondant pas à d'autres traitements, mais peu efficace chez la plupart des patients et celui qui présenterait plus que tout autre une réponse non équivogue. De plus, le médicament idéal pourrait servir à traiter à la fois la dépression et la manie, ne provoquerait pas la manie chez des patients unipolaires et aurait un effet à long terme. L'étude de médicaments présentant ces caractéristiques serait évidemment coûteuse. Mais, si l'on pouvait trouver de tels agents présentant régulièrement ces caractéristiques chez une petite proportion des patients, on pourrait ensuite étudier plus à fond des corrélations d'ordre clinique, biologique ou pharmacologique chez ces patients dans l'espoir de découvrir le mécanisme d'action de l'agent efficace et, de là, la pathophysiologie de la maladie qui affecte ce patient en particulier. On pourrait également utiliser ces substances dans des études de potentialisation, dans le but de vérifier si on peut les appliquer à de plus grandes populations. Par contre, les essais de médicaments sur de plus larges échantillons ne permettent pas de poser un diagnostic plus spécifique dans le cas d'étiologies homogènes. La stratégie qui consiste à étudier des familles dont l'hérédité suggère une forte propension génétique au développement d'un trouble de l'affectivité et qui comptent de nombreux individus permettrait plutôt de rechercher les particularités d'une maladie apparemment homogène et d'appliquer des traitements pouvant se révéler très spécifiques.

En conclusion, les divers domaines de recherche portant sur les troubles de l'affectivité n'évoluent pas indépendamment l'un de l'autre mais contribuent à donner des résultats valables qui font progresser les connaissances et aboutissent finalement à des applications cliniques. La chaîne n'est pas plus forte que les plus faibles de ses maillons, mais à mesure que les méthodes et les instruments s'améliorent, les maillons les plus faibles s'avèrent être l'action du médicament et l'hétérogénéité du diagnostic. La pierre angulaire de beaucoup de nos travaux de recherche sur le traitement des troubles de l'affectivité reste l'étude des médicaments. Ces études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement mais la façon dont elles sont conçues ne permet probablement pas de découvrir des médicaments hautement spécifiques et d'étudier des populations homogènes de patients présentant des troubles de l'affectivité; de plus, ces études ont tendance à être foncièrement axées sur un épisode de la maladie plutôt que sur la maladie elle-même. Nous ne

pouvons pas éliminer la recherche de traitements à large spectre mais il faut en même temps réaliser que si les troubles de l'affectivité ont plusieurs étiologies, plus le médicament est spécifique, moins il satisfait aux normes gouvernementales et moins il est intéressant au plan commercial. Nous devrons donc passer par une étape assez difficile dans la mise au point de nouveaux traitements des troubles de l'affectivité avant d'espérer en arriver à un traitement raffiné, comme dans toute autre branche de la médecine où les maladies peuvent avoir des étiologies multiples.

FIGURE 1

RECHERCHES ACTUELLES	Nouveaux traitements	Variables prédisant la réponse thérapeutique			Surveillance du traitement	Mécanisme d'action
		Cliniques	Biologiques	Provocation pharmacologique		
A. Dépression	Antidépresseurs de seconde génération Stratégies de potentialisation	Diagnostic Variables cliniques	Inhibition du captage des métabolites des transmetteurs Enzymes Liaison aux récepteurs Mesures psycho-physiologiques	EFDH TRH-TSH Amphétamines Clonidine Anti-dépresseurs	Dosages plasmatiques Inhibition du captage des transmetteurs Liaison aux récepteurs	Modification des récepteurs
B. Manie	Antimaniques de seconde génération Stratégies de potentialisation	Diagnostic Variables cliniques	Comme ci-dessus Caractéristiques membranaires	Lithium TRH-TSH	Dosages plasmatiques Dosages dans d'autres tissus	Effet sur la membrane Effets anti-"kindling" Modification des récepteurs
C. Maladie elle-même	Carbamazépine Stratégies de potentialisation	Diagnostic Variables cliniques	Comme ci-dessus Caractéristiques membranaires	Comme ci-dessus	Dosages plasmatiques Dosages dans d'autres tissus	Effet sur la membrane Effets anti-"kindling" Modification des récepteurs

FIGURE 2

APPLICATIONS CLINIQUES ACTUELLES	Nouveaux traitements	Variables prédisant la réponse thérapeutique			Surveillance du traitement	Mécanisme d'action
		Cliniques	Biologiques	Provocation pharmacologique		
A. Dépression	Antidépresseurs de seconde génération Stratégies de potentialisation					
B. Manie	Antimaniques de seconde génération Stratégies de potentialisation				Dosages plasmatiques	
C. Maladie elle-même	Carbamazépine Stratégies de potentialisation	Diagnostic			Dosages plasmatiques	

REFERENCES

Angst, J., Weis, P., Grof, P., Baastrup, P.C. and Schou, M. Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. Br J Psychiat, 1970, 116, 604-614.

Asberg, M., Traskman, L. and Thoren, P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? Arch Gen Psychiat, 1976, 33, 1193-1197.

Asberg, M., Bertillson, L., Tuck, D., Cronholm, B. and Sjoqvist, F. Indoleamine metabolites in the cerebrospinal fluid of depressed patients before and during treatment with nortriptyline. Clin Parmacol Ther, 1973, 14, 277-286.

Baldessarini, R.J. Treatment of depression by altering monoamine metabolism: precursors and metabolic inhibitors. Psychopharmaco Bulletin, 1984, 20:2, 224-23.

Baldessarini, R.J. Status of psychotropic drug blood level assays and other biochemical measurements in clinical practice. Am J Psychiat, 1979, 136:9, 1177-1180.

Ballenger, J.C. and Post, R.M. Carbamazepine (Tegretol) in manic-depressive illness: a new treatment. Am J Psychiat, 1980, 137, 782-790.

Beckman, H. and Goodwin, F.K. Central norepinephrine metabolism and the prediction of antidepressant response to imipramine or amitriptyline. Studies with urinary MHPG in unipolar depressed patients. Arch Gen Psychiat, 1975, 32, 17-21.

Bielski, R.J. and Friedel, R.O. Prediction of tricyclic antidepressant response. Arch Gen Psychiat, 1976, 33, 1479-1489.

Blombery, P.A., Kopin, I.J., Gordon, I.K., Markey, S.P. and Ebert, M.H. Conversion of MHPG to vanillymandelic acid. Arch Gen Psychiat, 1980, 37, 1095-1098.

Brown, W.A. Use of dexamethasone suppression test in depression. In: Neurobiology of Mood Disorders, 1984, 18, 290-295.

Brown, W.A., Haier, R.J. and Qualls, C.B. Dexamethasone suppression test identifies subtypes of depression which respond to different antidepressants. Lancet, 1980, 1, 928-929.

Buchsbaum, M., Goodwin, F.K. and Murphy, D.L. Average evoked response in affective disorders. Relationship to imipramine response, unpublished manuscript.

Bunney, W.E., Hartmann, E.L. and Mason, J.W. Study of a patient with 48-hour manic-depressive cycles. II. Strong positive correlation between endocrine factors and manic defense patterns. Arch Gen Psychiat, 1965, 12, 619-625.

Cade, J.F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust, 1949, 36, 349.

Charney, D.S., Menskes, D.B. and Heninger, G.R. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Arch Gen Psychiat, 1981, 38, 1160-1174.

Chouinard, G., Young, S.N., Bradwejn, J. and Annable, L. Trypthphan in the treatment of depression and mania. Advances in Biologica Psychiatry, 1983, 10, 47-66.

Chouinard, G., Young, S.N. and Annable, L. Antimanic effect of clonazepam. Biological Psychiat, 1983, 18:4, 451-464.

Chouinard, G. (personal communication).

Cooper, T.B. and Carroll, B.J. Monitoring lithium dose levels: estimation of lithium in blood and other body fluids. J Clin Psychopharmaco, 1981, 1:2, 53-57.

Davidson, J.R.T., McLeod, M.N., White, H. and Raft, D. Red blood cell catechol-o-methyltransferase and response to imipramine in unipolar depressive women. Am J Psychiat, 1976, 133, 952-955.

Davis, J.M. Efficacy of tranquilizing and antidepressant drugs. Arch Gen Psychiat, 1965, 13, 552.

Delay, J. et Deniker, P. Le traitement des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie. Dans: Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France, Luxembourg, 1952, pp. 497-502.

De Montigny, C., Cowinoyer, G., Morissette, R., Langlois, R. and Caille, G. Lithium carbonate addiction in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression: correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. Arch Gen Psychiat, 1983, 40, 1327-34.

Dorus, E., Cox, N.J., Gibbons, R.D., Shaughnessy, R., Ghanshyam, N.P. and Cloninger, C.R. Lithium ion transport and affective disorders within families of bipolar patients. Arch Gen Psychiat, 1983, 40, 545-552.

Emrich, H.M., von Zerssen, D., Kissling, W., Moller, H-J. and Windorfer, A. Effect of sodium valproate in mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. Arch Psychiatr Nervenkr, 1980, 229, 1-16.

Extein, I., Pottash, A.L.C., Gold, M.S. and Cowdry, R.W. Changes in TSH response to TRH in affective illness. In: Neurobiology of Mood Disorders, 1984, 19, 297-307.

Fawcett, J. and Siomopoulos, V. Dextroamphetamine response as a possible predictor of improvement with tricyclic therapy in depression. Arch Gen Psychiat, 1971, 25, 247-255.

Feighner, J.P. Clinical efficacy of the newer antidepressants. J of Clin Psychopharmaco, 1981, 1, 23-26.

Giannini, A.J., Houser, W.L., Loiselle, R.H., Giannini, M.C. and Price, W.A. Antimanic effects of verapamil. Am J Psychiat, 1984, 141:12, 1602-1603.

Glassman, A.H. and Roose, S.P. Delusional depression: a distinct clinical entity. Arch Gen Psychiat, 1981, 38, 424-427.

Goodwin, F.K., Prange, A.J. and Post, R.M. Potentiation of antidepressant effects by L-triiodothyronine in tricyclin nonresponders. Am J Psychiat, 1982, 139, 34-38.

Heninger, G.R., Charney, D.S. and Sternberg, D.E. Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment: an effective prescription for treatment-refractory depression. Arch Gen Psychiat, 1983, 40, 1335-42.

Hofmann von, G. and Bolen H. Therapeutic investigation of chronic manic depressive illness. Arzneimittelforsch, 1969, 19, 455-456.

Hollister, L.E., Davis, K.L. and Berger, P.A. Subtypes of depression based on excretion of MHPG and response to nortriptyline. Arch Gen Psychiat, 1980, 37, 1107-1110.

Hrdina, P.D. Antidepressant binding: implications for the mode of action and the biology of depression. Prog Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiat, 1983, 7, 457-462.

Hullin, R.P. Minimum serum lithium levels for effective prophylaxis. In: Handbook of Lithium Therapy. England MTP Press, 1980.

Hwu, H.G., Rudorfer, M.V. and Clayton, P.J. Dexamethasone suppression test and subtypes of depression (Letter to Editor). Arch Gen Psychiat, 1981, 38, 363.

Insel, T.R. and Murphy, D.L. Pharmacologic response and subgroups of patients with affective illness. In: Neurology of Mood Disorders, 1984, 54, 854-862.

Jimerson, D.C. and Post, R.M. Psychomotor stimulants and dopamine agonists in depression. Neurology of Mood Disorders, 1984, 39, 619-625.

Kuhn, R. The treatment of depressive states with G#22355 (imipramine hydrochloride). Am J Psychiat, 1958, 115, 459.

Kukopulos, A., Reginaldi, D. Laddonada, P., Floris, G., Serra, G. and Tondo, L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. Pharmakopsychiatry, 1980, 13, 156-167.

Kupfer, D.J., Foster, F.G., Reich, L., Thompson, K.S. and Weiss, B. EEG Sleep changes as predictors in depression. Am J Psychiat, 1976, 133, 622-626.

Langer, G., Heinze, G., Reim, B. and Matussek, N. Reduced growth hormone responses to amphetamine in "endogenous" depressive patients: studies in normal, "reactive" and "endogenous" depressive schizophrenic, and chronic alcoholic subjects. Arch Gen Psychiat, 1976, 33, 1471-1475.

Lingjaerde, O. Platelet serotonin uptake inhibition as a basis for monitoring antidepressant drug treatment. J of Clin Psychopharmaco, 1984, 4:2, 76-81.

Louie, A.K. and Meltzer, H.Y. Lithium potentiation of antidepressant treatment. J Clin Psychopharmacol, 1984, 4:6, 316-320.

Maas, J.W., Fawcett, J.A. and Dekirmenjian, H. Catecholamine metabolism, depressive illness, and drug response. Arch Gen Psychiat, 1972, 26, 252-262.

Matussek, N., Ackenheil, M., Hippius, H., Muller, F., Schroder, H-Th., Schultes, H. and Wasilewki, B. Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. Psychiatr Res, 1980, 2, 25-36.

Okuma, T., Inanaga, K., Otsuki, S., Sorai, K., Takahishi, B., Hazama, H., Mori, A. and Watanabe, M. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind study. Psychopharmacology, 1979, 66, 211-217.

Oppenheim, G. Estrogen in the Treatment of Depression: Neuropharmacological Mechanisms. Biological Psychiat, 1983, 18:6, 721-724.

Pandey, G.H., Dorus, E. and Davis, J.M. Lithium transport in human red blood cells: genetic and clinical aspects. Arch Gen Psychiat, 1979, 36, 902-908.

Paykel, E.S., Parker, R.R., Panrose, R.J.J. and Rassaby, E.R. Depressive classification and prediction of response to phenelzine. Br J Psychiat, 1979, 134, 572-581.

Post, R.M., Ballenger, J.C., Uhde, T.W. and Bunney, W.E. Carbamazepine in manic-depressive illness: implications for underlying mechanisms. In: Neurobiology of Mood Disorders, 1984, 777-816.

Post, R.M., Ballenger, J.C., Uhde, T.W. and Bunney, W.E. Efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness: implications for underlying mechanisms. Neurobiology of Mood Disorders, 1984, 50, 777-811.

Post, R.M., Rubinow, D.R. and Ballenger, J.C. Conditioning, sensitization and kindling: implications for the course of affective illness. In: Neurobiology of Mood Disorders, 1984, 28, 432-459.

Potter, W.Z. and Linnoila, Markku. Tricyclic antidepressant concentrations: Clinical and research implications. In: Neurobiology of Mood Disorders, 1984, 45, 698-705.

Prange, A.J. Estrogen may well affect response to antidepressant. J Am Med Assoc, 1972, 219, 143-144.

Prien, R.F., Caffey, E.M. and Klet, C.J. Factors associated with treatment success in lithium carbonate prophylaxis. Arch Gen Psychiat, 1974, 31, 189-192.

Quitkin, F.M., Rifkin, A., Klein, D.F. Monoamine oxidase inhibitors: A review of clinical effectiveness. Arch Gen Psychiat, 1979, 36, 749-759.

Quitkin, F.M., Kane, J., Rifkin, A., Ramos-Lorenzi, J.R. and Nayak, D.V. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar 1 patients. Arch Gen Psychiat, 1981, 38, 902-907.

Raskin, A. Age-sex differences in response to antidepressant drugs. J Nerv Ment Dis, 1975, 159, 120-130.

Raskin, A. and Crook, T.H. The endogenous-neurotic distinction as a predictor of response to antidepressant drugs. Psychol Med, 1976, 6, 59-70.

Schildkraut, J.J. Norepinephrine metabolites as biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting responses to treatment and preliminary findings. Am J Psychiat, 1973, 130, 695-698.

Schou, M., Baastrup, P.C., Grof, P., Weis, P. and Angst, J. Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. Br J Psychiat, 1970, 116, 615-619.

Schwarcz, G., Halaris, A., Baxter, L., Escobar, J., Thompson, M. and Young, M. Normal thyroid function in desipramine nonresponders converted to responders by the addition of L-triiodothyronine. Am J Psychiat, 1984, 141:12, 1614-1616.

Sims, A. Monitoring lithium dose levels: estimation of lithium in saliva. In: Handbook of lithium therapy. England, MTP Press, 1980.

Spiker, D.G., Edwards, D., Hanin, I., Neil, J.F. and Kupfer, D.J. Urinary MHPG and clinical response to amitriptyline in depressed patients. Am J Psychiat, 1980, 137, 1183-1187.

Spring, G., Schweid, D., Gray, C., Steinberg, J., Horwitz, M. and Bond, D. A comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states (a double-blind study). Am J Psychiat, 1970, 126, 1306.

Stancer, H.C. and Persad, E. Treatment of Intractable Rapid-Cycling Manic-Depressive Disorder with Levothyroxine. Arch Gen Psychiat, 1982, 39, 311-312.

Traskman-Bendz, L., Asberg, M., Bertilsson, L. and Sjostrand, L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. Arch Gen Psychiat, 1981, 38, 631-636.

Van Praag, H.M. In search of the mode of action of antidepressants 5-HTP/tyrosine mixtures in depressions. Neuropharmacology, 1983, 22(33), 433-440.

Van Praag, H.M. Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment, and prevention of depressive disorders. Biol Psychiat, 1977, 12, 101-131.

Zeller, E.A., Barsky, J., Fouts, J.R., Kirchheimer, W.F. and Van Order, L.S. Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine (IIH) on bacterial and mammaline enzymes. Experientia, 1952, 8, 349.

Zubenko, G.S., Cohen, B.M., Lipinski, J.F. and Jonas, J.M. Clonidine in the treatment of mania and mixed bipolar disorder. Am J Psychiat, 1984, 141:12, 1617-1618.

LES DÉMENCES

LE DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA DÉMENCE

H. MERSKEY, M.D.

Université Western Ontario

RÉSUMÉ

La démence affecte probablement 11 % de la population de plus de 65 ans. La maladie d'Alzheimer est à elle seule responsable d'au moins 50 % des cas de démence autopsiés. Environ 15 à 20 % des autres cas sont des cas de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire combinés, et 15 % peuvent être des troubles vasculaires purs. Le taux d'exactitude du diagnostic varie de 43 à 70 % chez les patients en vie. La maladie d'Alzheimer elle-même étant mieux caractérisée, 79 à 86 % des cas sont correctement identifiés. De plus amples études de visualisation à l'aide de la résonance magnétique nucléaire sont nécessaires à l'heure actuelle. Une meilleure compréhension de la maladie d'Alzheimer exige des études longitudinales au cours de la vie des patients et un examen quantitatif post mortem.

La démence est habituellement définie de nos jours comme une perte des capacités intellectuelles, accompagnée également de troubles de la mémoire et d'autres troubles comme une altération du jugement ou de la pensée abstraite. Il peut également y avoir perte des fonctions corticales supérieures, par exemple dysphasie, agnosie ou troubles de la personnalité. Il s'agit des éléments essentiels de la définition que l'on trouve dans la troisième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association (DSM-III, 1980). Le glossaire des troubles mentaux de la Classification internationale des maladies (CIM-9, 1977) décrit la psychose organique comme une psychose où il y a trouble de l'orientation, de la mémoire, de la compréhension, du calcul, de la capacité d'apprentissage et du jugement. On y définit alors la démence comme une psychose organique dans laquelle la fonction mentale s'est détériorée au point de nuire énormément à la compréhension, à la capacité d'effectuer certaines tâches vitales ordinaires ou de maintenir un contact adéquat avec la réalité. Il s'agit d'un trouble de nature chronique ou évolutive qui, en l'absence de traitement, est habituellement irréversible et terminal. Les deux systèmes de classification tiennent compte d'un certain seuil de sorte qu'une perte des fonctions intellectuelles n'implique pas nécessairement la démence. On précise la perte possible de divers facteurs ou fonctions et cela correspond au fait que de nombreux auteurs insistent sur la nature globale ou généralisée des troubles dans la démence. Quoique, à mon avis, il serait logique de traiter toute perte des capacités intellectuelles due à des facteurs organiques comme une démence partielle ou une démence de localisation, ce n'est ni l'opinion couramment admise ni la façon de faire habituelle. Le DSM-III

nomme plus spécifiquement ces pertes de localisation, dysphasie ou agnosie ou encore syndrome amnésique. Incidemment, la CIM-9 ne mentionne pas spécifiquement le syndrome amnésique sauf sous les titres d'amnésie rétrograde (780.9) ou de syndrome de Korsakov, qui peut être alcoolique ou non alcoolique.

La démence est bien sûr souvent associée au délire ou à l'obnubilation de la conscience et un bon diagnostic ne peut être posé que lorsque les effets de l'obnubilation de la conscience ont été exclus ou délimités. La notion de démence suppose également l'existence d'une cause organique, identifiée ou présumée. Autrement, on parle de pseudo-démence (Kiloh, 1961). On s'attend habituellement à ce que la pseudo-démence soit due à une dépression mais la démence précoce classique est une maladie schizophrénique et la pseudo-démence est parfois causée par la schizophrénie chez les personnes âgées (Fisman, 1982).

Il était autrefois courant de décrire la démence comme une maladie évolutive et irréversible. La CIM-9 la décrit encore comme une maladie habituellement chronique ou évolutive et irréversible à moins d'être traitée. On a parfois sottement exigé de la maladie qu'elle soit au moins irréversible et souvent de nature évolutive pour poser un diagnostic de démence. Cette façon de voir est parfaitement injustifiée car les démences provenant de blessures à la tête, d'anoxie, d'accidents anesthésiques, d'une intoxication par l'oxyde de carbone, d'une paralysie générale des malades mentaux après traitement et d'autres dommages qui disparaissent habituellement sans récidiver sont bien connues. L'hypothèse qui veut que ces troubles soient irréversibles n'est pas logique non plus car il n'y a pas de raison qu'une déficience intellectuelle organique soit toujours permanente. Le traitement réussi de certains cas de démence hypothyroïdienne, de carence en B_{12} ou d'une hydrocéphalie à pression normale détruit complètement l'hypothèse qui veut que l'irréversibilité soit une caractéristique essentielle de la démence.

La démence touche un grand nombre de personnes âgées. En Grande-Bretagne, on croit que jusqu'à 11 % des personnes âgées de plus de 65 ans sont atteintes de démence et 5,6 % de ces personnes souffrent peut-être de démence grave (Kay et coll., 1964, 1970). En Scandinavie, on a signalé des chiffres atteignant presque 16 % (Essen - Moëller, 1956). Il n'existe pas au Canada de chiffres comparables obtenus dans une enquête démographique. Il est toutefois raisonnable de penser que la situation est semblable au Canada. La population dans ces autres pays est semblable à celle du Canada et les maladies sont également semblables. De plus, l'expérience clinique courante suggère que la fréquence et l'évolution caractéristique de la maladie sont les mêmes chez les personnes âgées au Canada. La différence la plus importante tient au fait que la population canadienne est relativement jeune comparée à la population outre-atlantique. Ainsi, 9,7 % de la population canadienne avait plus de 65 ans en 1981. Dans le monde entier en 1980, 5,8 % des personnes avaient plus de 65 ans alors que la proportion en France en 1982 était de 13,5 % et, dans le pays de Galles en 1980, elle atteignait 15,1 %. Plus les pays sont âgés et développés, plus leur population est âgée. (Précis sur le vieillissement au Canada, 1983).

Causes

La liste des causes possibles de la démence est interminable et il y en a certainement plus d'une centaine. Bon nombre de ces causes sont très rares. Les plus courantes sont la maladie d'Alzheimer qui est responsable d'environ la moitié au moins de tous les cas, les maladies vasculaires qui causent à elles seules environ 10 à 15 % des cas seulement mais qui, en association avec la maladie d'Alzheimer, sont responsables d'une autre tranche de 10 à 20 % des cas. Les tumeurs cérébrales peuvent provoquer jusqu'à 5 % des cas et l'alcoolisme, environ 6 % des cas selon certaines statistiques (Wells, 1977, page 250). Dans des cas beaucoup plus rares, la démence est associée à des maladies comme le myxoedème, une carence en vitamine B_{12}, des infiltrats leucémiques, une gliose sous-corticale, la maladie de Binswanger et la sclérose de l'hippocampe. Bien sûr, les traumatismes, l'encéphalite, la chorée de Huntington et le syndrome de Creutzfeld-Jacob peuvent également être impliqués, de même que la maladie de Hallervorden-Spatz, du moins selon nos statistiques, même si beaucoup sont d'avis qu'il s'agit d'un trouble dégénératif qui survient surtout chez les enfants. L'hydrocéphalie à pression normale constitue une forme de démence qui répond bien au traitement mais qui est moins fréquente que le diagnostic qu'on en fait. À l'autopsie des patients chez lesquels on avait diagnostiqué la démence, on trouve le plus souvent des signes de la maladie d'Alzheimer, qu'elle soit d'origine présénile ou sénile.

On pensait auparavant que la maladie d'Alzheimer et ce qu'on appelait alors la démence sénile étaient des maladies distinctes. La première maladie était bien caractérisée à l'origine et se distinguait par l'apparition prématurée de plaques séniles, la dégénérescence neurofibrillaire et l'atrophie cérébrale, avec des modifications peut-être plus marquées dans l'hippocampe. On en est graduellement venu à penser que les deux maladies avaient plus de points en commun que de différences et on a unifié les deux diagnostics (Wolstenholme et O'Connor, 1970; Muller et Schwartz, 1978). On parle donc couramment maintenant de maladie d'Alzheimer de type sénile (MATS) et de maladie d'Alzheimer de type présénile (MATPS) ou de démence présénile de type Alzheimer (DPSTA) et de démence sénile de type Alzheimer (DSTA). En dépit de l'unification du concept global, on commence à proposer de séparer la DSTA en deux groupes différents, du moins sur les plans chimique et pathologique. Rossor et coll. (1984) ont décrit les caractéristiques neurochimiques de cadavres de septuagénaires et d'octogénaires et les ont comparées à celles de cadavres de nonagénaires et de centenaires. Les sujets plus jeunes avaient un déficit cholinergique prononcé et disséminé, de même que des anomalies dans le taux de noradrénaline, d'acide gamma-aminobutyrique et de somatostatine alors que chez les plus vieux, il y avait un déficit cholinergique relativement pur et confiné au lobe temporal de l'hippocampe. On pense donc actuellement qu'il pourrait y avoir des différences importantes entre les sous-types de la maladie d'Alzheimer.

Je viens d'indiquer que la cause la plus courante de la démence est la maladie d'Alzheimer. Le D^{r} Ball discutera des critères pathologiques de la maladie d'Alzheimer mais jusqu'à maintenant, la meilleure preuve de sa fréquence provient des rapports des pathologistes qui ont examiné des

cadavres de patients atteints de démence. Il existe au moins neuf rapports (Peters et Struck, 1959; Rothschild, 1941; Newton, 1948; Raskin et Ehrenberg, 1956; Delay et Brion, 1962; Simon et Malamud, 1965; Lauter et Meyer, 1968; Jellinger, 1976 et Tomlinson, 1977) présentant des données sur la fréquence relative de la démence vasculaire et de la maladie d'Alzheimer chez des patients décédés atteints de troubles mentaux fonctionnels ou de démence. Les sept premiers rapports ont décrit une "démence sénile" dans 7,5 % à 53 % des autopsies pratiquées dans des hôpitaux psychiatriques. Les cas d'"artériosclérose" comptaient pour 23 % à 92,5 % des cas. Peters et Struck (1959) n'ont décrit aucun cas mixte mais d'autres ont trouvé de 13,6 % à 54,8 % de cas où les deux types de démence coexistaient. Parmi 31 cas de démence, Delay et Brion (1962) ont trouvé 17 cas mixtes. Lauter et Meyer (1968), rapportant des autopsies effectuées par M. Sabuncu sur 35 patients, ont signalé environ un tiers d'"artériosclérose", un tiers de démence sénile et 40 % de pathologie mixte. Parmi 50 cas, Tomlinson (1977) a observé que, selon les critères utilisés pour poser un diagnostic de maladie vasculaire ou de maladie d'Alzheimer, 50 % à 56 % des malades hospitalisés pour démence avaient une maladie d'Alzheimer pure, 16 % à 18 % présentaient une démence vasculaire et 12 % à 18 % avaient les deux maladies. Les autres souffraient de démence attribuable à diverses causes. Les données de Tomlinson sont les plus généralement acceptées et suggèrent incidemment un chevauchement remarquable entre la maladie d'Alzheimer et la maladie vasculaire, ce qu'on explique habituellement par le fait que les deux maladies ensemble sont plus susceptibles de causer la démence qu'une seule d'entre elles.

Les études post mortem dépendent en grande partie des populations qui se trouvent dans les établissements de santé. Toutefois, un certain nombre d'études cliniques arrivent aux mêmes conclusions de façon générale. J'ai parlé de ces études plus tôt. Ainsi, Rabins (1981) a indiqué que 10 % des patients pouvaient être traités. Marsden et Harrison (1972) ont observé qu'environ 21 % des patients étaient traitables, Kiloh et Smith (1981) en ont trouvé 17 %, Delaney (1982) en a trouvé 23 % et, dans les hôpitaux où les patients étaient admis pour la première fois, Harrison et Marsden (1977) de même que Freemon (1981) ont observé que plus du tiers des patients examinés pour la première fois pouvaient être traités.

Il est évidemment important de diagnostiquer la minorité de patients qui souffrent de maladies organiques traitables. Par ailleurs, on doit distinguer soigneusement les malades souffrant de dépression de ceux qui souffrent de maladies organiques. Les patients atteints de dépression ou d'autres maladies fonctionnelles sont récupérables et sont l'objet de beaucoup d'intérêt en ce moment (Bienenfeld et Hartford, 1982; Fisman, 1982; Janowsky, 1982; Himmelhoch et coll., 1982; Reifler, 1982). Il faut apporter une réserve dans ce cas. La démence peut s'accompagner d'une pseudo-démence surajoutée, comme Reifler (1982) l'a indiqué. Par ailleurs, peut-être la pseudo-démence est-elle annonciatrice de la démence, présentant du fait même un sombre pronostic. Kral (1982) a suivi 22 patients atteints de pseudo-démence pendant quatre à huit ans et a observé que 11 d'entre eux étaient décédés atteints de démence et que neuf autres en étaient atteints. Deux sujets seulement ont survécu sans signe apparent de démence. Néanmoins, le traitement de la dépression est évidemment valable en lui-même même si une démence se développait plus tard.

Il est encore plus important de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer pour le cas où l'on réussirait à trouver une méthode de traitement efficace. Je propose donc qu'on examine maintenant la fiabilité du diagnostic de la démence en général et de la maladie d'Alzheimer en particulier.

Si l'on vise un diagnostic exact chez tous les patients avant leur décès, les résultats que l'on obtient ne sont pas encourageants comparés aux résultats d'autopsie. Constantinidis (1978) signale un diagnostic exact dans 43 % des cas; Muller et Schwartz (1978), dans 55 % des cas; Nott et Fleminger (1975), dans 70 % des cas; Ron et coll. (1980), dans 70 % cas après un suivi clinique et, chez nos 46 premiers patients, nous avons nous-mêmes obtenu un diagnostic exact dans 63 % des cas.

Le taux de réussite est plus élevé lorsqu'il s'agit de diagnostiquer les troubles spécifiques de la maladie d'Alzheimer. McLachlan (1984) signale un taux d'exactitude de 86 % dans une série de cas non publiés et Sulkava et coll. (1982) ont soigneusement défini un groupe de patients et ont alors obtenu un diagnostic exact dans 82 % des cas. Le tableau 1 renferme les résultats que nous avons obtenus. Dans les quatre principales catégories de diagnostic, les résultats sont totalement concordants dans 63 % des cas. La présence de la maladie d'Alzheimer a été correctement diagnostiquée dans 79 % des cas et celle de la démence vasculaire, dans 64 % des cas. Ces résultats se comparent avantageusement avec ceux des publications antérieures, mais ils sont très décevants. Les diagnostics de la maladie d'Alzheimer et de la démence vasculaire ont été posés de la façon suivante. Premièrement, un examen attentif et en détail de l'anamnèse et un examen physique par un neurologue; deuxièmement, l'exclusion de toutes les autres causes détectables de démence à l'aide des épreuves sanguines habituelles et en utilisant les méthodes les moins envahissantes; troisièmement, l'étude des résultats de l'EEG et des tomodensitogrammes; quatrièmement, la série d'épreuves psychométriques et le suivi des patients qui sont sous observation continuelle.

Les raffinements apportés à la méthode actuelle, à la suite de cette expérience, pourront nous aider à l'avenir. Nous avons déjà déterminé que l'EEG, qui est fréquemment anormal dans la maladie d'Alzheimer (Gordon et Sim, 1967), est parfois normal jusqu'à quelques mois avant le décès du patient, ou du moins jusqu'à un stade avancé de la maladie. C'était le cas chez au moins quatre des 46 patients que nous avons suivis au cours de cette étude.

L'EEG et la tomographie par ordinateur sont deux techniques qui donnent une idée générale de la gravité de la maladie d'Alzheimer. La corrélation n'est toutefois pas suffisante pour permettre un diagnostic absolu, bien qu'un EEG normal dans un cas de démence de gravité moyenne aura tendance à poser un problème car un EEG normal est considéré comme rare dans les cas avancés de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, il est concevable que l'évaluation quantitative de l'EEG puisse servir à indiquer s'il y a amélioration ou aggravation et l'examen du tomodensitogramme peut donner une idée de l'état du patient mais seulement dans l'ensemble.

La tomographie par ordinateur est probablement plus utile pour identifier les régions infarcies. Les radiologistes peuvent facilement observer dans le tomodensitogramme des zones plus claires qu'ils peuvent parfois identifier correctement comme des infarctus. Dans certains cas, ces zones claires ne semblent pas correspondre à des signes cliniques ou pathologiques d'infarctus et leur interprétation fait l'objet d'études actuellement. Les examens neurologiques sur lesquels nous nous sommes fondés ont été pour la plupart supervisés par le Dr Hachinski. Pour parvenir aux diagnostics susmentionnés, nous avons naturellement utilisé l'échelle ischémique numérique (Ischaemic Scale Score) (Hachinski et coll., 1974). Hachinski a été le premier à signaler que cette échelle n'avait pas été adéquatement validée. Harrison et coll. (1977) ont entrepris une validation partielle de ce système de mesure à l'aide de données neuro-radiologiques et Rosen et coll. (1980) ont publié une petite série de cas à partir desquels ils ont recommandé de modifier l'échelle numérique. Il ne nous apparaît pas évident que le système modifié soit plus avantageux que l'ancien. Il sera évidemment plus important d'utiliser nos propres données pour déterminer les meilleurs éléments dans l'échelle numérique et de les comparer avec les résultats à l'autopsie.

Techniques de visualisation

Plusieurs autres techniques sont maintenant disponibles pour examiner la fonction métabolique du cerveau ou sa structure anatomique. On sait depuis un certain nombre d'années que le flux sanguin cérébral est réduit dans la maladie d'Alzheimer, mais les données ne sont pas assez précises pour être d'une aide quelconque. Ces données ont fait l'objet d'une étude approfondie déjà en 1978 (Ingvar et coll.) mais presque rien de neuf n'a été proposé concernant cette approche depuis. On a déjà mentionné la tomographie par ordinateur. Nous espérons obtenir des mesures plus raffinées à partir de cette méthode mais certains de ses aspects restent encore à étudier : par exemple, il serait souhaitable d'obtenir une meilleure évaluation volumétrique de la taille des ventricules et l'examen de l'hippocampe en tranches minces est une technique sur le chantier en ce moment. Toutefois, nous devons dire que, pour le moment, le principal rôle de la tomographie par ordinateur est de déterminer la présence ou l'absence d'infarctus et d'exclure d'autres maladies. Elle sert également à établir en général l'étendue de la maladie mais ce critère n'a qu'une utilité limitée dans les mesures quantitatives. Le Dr McGeer traitera probablement des techniques les plus récentes de visualisation du cerveau. Je n'ai aucune expérience de la tomographie par positrons mais des membres de notre groupe participent présentement aux premiers travaux de recherche sur la technique de visualisation par résonance magnétique nucléaire. Il est possible que cette méthode ne donne pas une meilleure résolution que la tomographie par ordinateur mais les résultats obtenus par mes collègues radiologistes invitent à pousser plus à fond l'étude des différences possibles entre les temps de relaxation T1 et T2 dans les recherches sur la visualisation par la résonance magnétique nucléaire. Les résultats obtenus jusqu'à maintenant ne proviennent que de préparations obtenues après la mort des patients. On a obtenu une augmentation importante des valeurs de

T2 comparativement aux clichés témoins dans les cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui renfermaient des plaques et des signes de dégénérescence (Karlik, 1985).

Définition clinicopathologique des sous-groupes

Le Dr Ball énoncera tantôt les critères suivant lesquels la maladie d'Alzheimer peut être définie dans les autopsies au plan neuropathologique grâce à un examen clinique de routine, et également de façon plus quantitative. Lorsqu'on applique des critères quantitatifs rigoureux, les cas de maladie d'Alzheimer identifiés dans les autopsies à partir d'un examen de routine ne satisfont pas tous aux critères quantitatifs. On étudie présentement certaines différences à l'intérieur de ces groupes. Demain, le Dr Ball présentera les résultats de l'étude complète de 37 cerveaux. Vingt-et-un seulement de ces cerveaux ont satisfait aux normes morphométriques les plus rigoureuses concernant la maladie d'Alzheimer. Les autres n'ont pas satisfait aux normes que le Dr Ball décrira en détail, mais il n'y a pas eu d'autre diagnostic. Les résultats que je présente aujourd'hui concernent un nombre moins important de patients et ont pour but de déterminer l'état clinique des sujets au cours de leur vie. Le tableau 2 montre les premiers résultats chez 16 sujets "typiques" satisfaisant à tous les critères de la maladie d'Alzheimer et chez huit sujets "atypiques" ne satisfaisant pas à tous les critères. On a observé que les sujets "atypiques" vivent plus longtemps que les sujets typiques mais que la durée de leur maladie est la même. Leur maladie semble moins grave au plan pathologique. Cela provient peut-être du fait que le taux de choline acétyltransférase (non montré dans le tableau) est plus élevé chez les sujets plus âgés, quoique la choline acétyltransférase diminue aussi normalement avec l'âge chez les sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer.

De plus, une autre observation qui touche autant les sujets typiques que les sujets atypiques a également un lien avec l'âge. Quatre des patients décédés ont eu des EEG normaux 1, 4, 22 et 31 mois avant leur décès et les scores qu'ils avaient obtenus dans les tests psychologiques qu'ils avaient subis à ce moment étaient assez faibles dans deux cas et très faibles dans les deux autres. Ces patients étaient âgés de 79 à 86 ans lors de leur décès, ce qui indique pour le moment que les anomalies bien identifiées de l'EEG dans la maladie d'Alzheimer ne s'observent régulièrement que chez les malades plus jeunes. Ces résultats sont en accord avec ceux de Gordon et Sim (1967) qui indiquent que tous les patients dont l'EEG était normal souffraient de démence présénile. Nos résultats semblent donc montrer dans l'ensemble que l'âge a un effet important sur le processus pathologique et que, fait étonnant, les sujets plus âgés seraient moins affectés, une observation en accord avec les travaux de Rossor et coll. (1984).

Mais revenons à la question principale. Il semble maintenant y avoir deux objectifs principaux dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Le premier est de tenter de distinguer les sous-groupes dans la mesure du possible. L'autre est de trouver de nouvelles techniques plus prometteuses pour établir ou confirmer le diagnostic au cours de la vie des patients.

La résonance magnétique nucléaire est probablement la technique de visualisation la plus populaire à l'heure actuelle, et on commence seulement à en explorer les possibilités.

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont été réalisés à l'aide de subventions accordées au Groupe d'étude de la démence de l'Université Western Ontario, dont le Dr M.J. Ball est le chercheur principal. Les subventions proviennent du Conseil de recherches médicales du Canada, du U.S. National Institute on Aging et de l'Ontario Mental Health Foundation. Je remercie tous les membres du Groupe d'étude de la démence de l'Université Western Ontario qui ont participé aux travaux susmentionnés.

TABLEAU 1

DIAGNOSTIC NEUROPATHOLOGIQUE ET DIAGNOSTIC CLINIQUE

Diagnostic clinique	Maladie d'Alzheimer (MA)	MA associée à la démence vasculaire	Démence vasculaire	Autre
MA	18	0	0	2
MA associée à la démence vasculaire	4	5	1	1
Démence vasculaire	2	0	1	0
Autre	3	2	2	5
Total	27	7	4	8

34 11

Accord exact 29/46 = 63%

Diagnostic juste de MA 27/34 = 79%

Diagnostic juste de démence vasculaire 7/11 = 64%

TABLEAU 2

PREMIERS RÉSULTATS CHEZ DEUX GROUPES DE MALADES SOUFFRANT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

	"TYPIQUE"	"ATYPIQUE"
Âge au début de la maladie	65.6 ans (N = 15)	71.43 ans (N = 7)
Âge au décès	73.75 ans (N = 16)	80.13 ans (N = 8)
Durée de la maladie	8.8 ans (N = 15)	8.6 ans (N = 7)
Nombre de sujets ayant un EEG final normal/EEG final anormal	1/16	3/8

Âge au début, $t = 1,71$, 20d.l, $P < 0,20$ N.S.

Âge au décès, $t = 2,30$, 22d.l, $P < 0,05$

RÉFÉRENCES

Bienenfeld, D. and Hartford, J.T. Pseudodementia in an elderly woman with schizophrenia. Am J Psychiat, 1982, 139, 1:114-115.

Constantinidis, J., Richard, J. and de Ajuriaguerra, J. Dementias with senile plaques and neurofibrillary changes. In: Studies in Geriatric Psychiatry. Ed. A. Isaacs and F. Post. Wiley: Toronto, 1978.

Delaney, P. Dementia: The search for treatable causes. Southern Med J, 1982, 75, 6:707-709.

Delay, J. and Brion, S. Les démences tardives. Ed. Mason & Cie: Paris,1962, pp. 180-230.

Diagnostic and Statistical Manual. Third Edition (DSM-III). Am Psychiat Assoc, 1980.

Essen-Möller, E. Individual traits and morbidity in a Swedish rural population. Acta Psychiat Neurol Scand Suppl, 1956, 100, 1-160.

Fisman, M. Pseudodementia and schizophrenia. Am J Psychiat, 1982, 139, 6:846.

Freemon, F.R. Organic Mental Disease. Spectrum Publications: New York, 1981.

Gordon, E.B. and Sim, M. The EEG in presenile dementia. J Neurol Neurosurg and Psychiat, 1967, 30:285-291.

Hachinski, V.C., Lassen, N.A. and Marshall, J. Multi-infarct dementia: A cause of mental deterioration in the elderly. Lancet, 1974, 2:207-209.

Harrison, M.J.G. and Marsden, C.D. Progressive intellectual deterioration. Arch Neuro, 1977, 34:199.

Himmelhoch, J.M., Auchenbach, R. and Fuchs, C.Z. The dilemma of depression in the elderly. J Clin Psychiat, 1982, 43, 9:26-32.

Ingvar, D.H., Brun, A., Hagberg, B. and Gustafson, L. Regional cerebral blood flow in the dominant hemisphere in confirmed cases of Alzheimer's Disease, Pick's Disease, and multi-infarct dementia: Relationship to clinical symptomatology and neuropathological findings. In: Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders, (Aging, Vol. 7). Ed. R. Katzman, R.D. Terry and K.L. Bick. Raven Press: New York, 1978, pp. 203-211.

Janowsky, D.S. Pseudodementia in the elderly: Differential diagnosis and treatment. J Clin Psychiat, 1982, 43, 9:19-25.

Jellinger, K. Neuropathological aspects of dementias resulting from abnormal blood and cerebrospinal fluid dynamics. Acta Neurologica (Belgium), 1976, 76:83-102.

Karlik, S. Unpublished data, 1985.

Kay, D.W.K., Beamish, P. and Roth, M. Old age mental disorders in Newcastle-upon-Tyne. I. A study of prevalence. Br J Psychiat, 1964, 110, 146-158.

Kay, D.W.K., Bergmann, K., Foster, E.M., McKechnie, A.A. and Roth, M. Mental Illness and hospital usage in the elderly: A random sample followed up. Compre Psychiat, 1970, 11:26-35.

Kiloh, L.G. Pseudo-dementia. Acta Psychiatrica Scan, 1961, 37, 336-351.

Kral, V.A. Depressive pseudodemenz und senile demenz vom Alzheimer Typ. Nervenartz, 1982, 53:284-286.

Lauter, H. and Meyer, J.E. Clinical and nosological concepts of senile dementia. In: Senile Dementia: Clinical and Therapeutic Aspects. Ed. Ch. Muller and L. Ciompi. Hans Huber Publishers. Bern and Stuttgart, 1968, pp. 13-26.

Marsden, C.D. and Harrison, M.J.G. Outcome of investigation of patients with presenile dementia. Br Med J, 1972, II:249-252.

McLachlan, D. Unpublished observations: Personal communication, 1984.

Muller, H.F. and Schwartz, G. Electroencephalograms and autopsy findings in geropsychiatry. J Gerontol, 1978, 33, 4:504-513.

Newton, R.D. The identity of Alzheimer's Disease and senile dementia and their relationship to senility. J Ment Sci, 1948, 94:225-249.

Nott, P.N. and Fleminger, J.J. Presenile dementia: The difficulties of early diagnosis. Acta Psychiat Scan, 1975, 51:210-217.

Peters, G. and Struck, G. Pathomorphologische Befunde bei chronish verlaufenen hirnatrophischen Prozessen. Fortschr Neurology, Psychiat, 1959, 27:549.

Rabins, P.V. The prevalence of reversible dementia in a psychiatric hospital. Hosp and Commun Psychiat, 1981, 32, 7:490-492.

Raskin, N. and Ehrenberg, N. Senescence, senility and Alzheimer's Disease. Am J Psychiat, 1956, 98:324.

Reifler, B.V. Arguments for abandoning the term pseudodementia. J Am Geriat Soc, 1982, 30, 10:665-668.

Ron, M.A., Toone, B.K., Gerralda, M.E. and Lishman, W.A. Diagnostic accuracy in presenile dementia. Br J Psychiat, 1979, 134:161-168.

Rosen, W.G., Terry, R.D., Fuld, P.A., Katzman, R. and Peck, A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementia. Ann Neurol, 1980, 7:486-488.

Rossor, M.N., Iversen, L.L., Reynolds, G.P., Mountjoy, C.Q. and Roth, M. Neurochemical characteristics of early and late onset types of Alzheimer's Disease. Br Med J, 1984, 228:961- 964.

Rothschild, D. The clinical differentiation of senile and arteriosclerotic psychoses. Am J Psychiat, 1941, 98:324-333.

Simon, A. and Malamud, N. Comparison of clinical and neuropathological findings in geriatric mental illness. In: Psychiatric Disorders in the Aged. Geigy Ltd. Manchester, 1965, pp. 322.

Smith, J.S. and Kiloh, L.G. The investigation of dementia: Results in 200 consecutive admissions. Lancet, 1981, 824-827.

Sulkava, R., Haltia, M., Paetau, A., Wikstrom, J. and Palo, J. Accuracy of clinical diagnosis in primary degenerative dementia: Correlation with neuropathological findings. J Neurol Neurosurg and Psychiat, 1983, 46:9-13.

The Glossary of Mental Disorders. In: International Classification of Diseases, 1979. World Health Organization, Geneva.

Tomlinson, B.E. Morphological changes and dementia in old age. In: Aging and Dementia. Ed. W.L. Smith and M. Kinsbourne. Spectrum Publications: New York, 1977, pp. 25-26.

Wells, C.E. and Buchanon, D.C. The clinical use of psychological testing in evaluation of dementia. In: Dementia. 2nd Edition. Ed. C.E. Wells. F.A. Davis. Philadelphia, 1977.

Wolstenholme, G.E.W. and O'Connor, M. Alzheimer's Disease and Related Conditions. Churchill. London, 1970.

LES PROGRÈS RÉCENTS DANS LE DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA DÉMENCE SÉNILE DE TYPE ALZHEIMER

M.J. BALL, M.D.

Département de pathologie
Université Western Ontario

Introduction

Depuis quelques années, le Groupe d'étude sur la démence de l'Université Western Ontario prépare une enquête prospective clinico-pathologique sur les démences organiques de type Alzheimer. Un groupe important de personnes atteintes de démence organique, du type sénile ou présénile de cette forme de démence la plus courante, sont examinées systématiquement aux plans neurologique et psychiatrique, à l'aide d'instruments psychométriques spécialisés, de l'électroencéphalographie quantitative à 16 voies et de la tomodensitométrie. Sur le plan clinique, ces malades sont considérés comme étant atteints de la maladie d'Alzheimer pure (sans complications), de démence vasculaire, de démence "mixte" (qui regroupe les caractéristiques des deux précédentes catégories), ou "d'autres types" de démence. Un questionnaire, le London Psychogeriatric Rating Scale (LPRS), comprenant 36 questions, mis au point dans nos établissements, très fiable d'un évaluateur à l'autre (Hersch et coll., 1978a) et cliniquement très valide (Hersch et coll., 1978b, 1980), est administré tous les trois mois à titre de test d'évaluation du comportement. L'Extended Scale for Dementia (ESD), qui est appliqué auprès des malades dont le niveau intellectuel se situe au bas de l'Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes ou en-deça, est utilisé tous les six mois pour mesurer la fonction cognitive des malades qui en sont au stade initial de leur maladie. Il existe une corrélation étroite entre le score obtenu à l'aide du LPRS et du ESD et les résultats des examens électroencéphalographiques et des analyses tomodensitométriques chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer (Merskey et coll., 1980). L'électroencéphalographie est pratiquée chaque année et l'analyse tomodensitométrique, tous les deux ans.

Un groupe témoin de sujets normaux, au fonctionnement cognitif intact, a été apparié à un groupe de malades, en fonction de l'âge, et a consenti à subir une série de tests cliniques identiques, à notre faculté de médecine. Des rapports étroits avec les plus proches parents des sujets atteints de démence nous ont permis d'obtenir un taux de permission d'autopsie dépassant 75 %. En raison de la proximité des centres d'hébergement régionaux, nous avons pu obtenir, à l'hôpital universitaire, des échantillons de cerveau frais pour les études neurohistologiques et biochimiques, habituellement dans les 10 à 12 heures après le décès et, souvent, 2 à 4 heures seulement après le décès.

On effectue des mesures quantitatives d'histomorphométrie et de cytoarchitectonie sur cinq types de lésions de la matière grise : les dégénérescences neurofibrillaires d'Alzheimer, les plaques "séniles" ou névritiques, les dégénérescences granulovacuolaires du neurone de

Simchowicz, les corps en bâtonnets de Hirano et la perte de cellules nerveuses. Ces techniques spécialisées, très laborieuses, qui utilisent un microscope à échantillonnage semi-automatique (Wild M501), ont été mises au point dans mon laboratoire, dans le but de mesurer quantitativement et précisément les lésions des neurones selon les principes stéréologiques, pour ensuite les enregistrer sur des diagrammes anatomiques de dispersion à l'aide d'un enregistreur à plume. Les échantillons multiples prélevés dans les mêmes régions néocorticales et limbiques utilisées pour les mesures de morphométrie neuropathologique servent également aux épreuves biochimiques de plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, en particulier l'activité de la choline acétyltransférase qui indique l'état des neurones appartenant à la famille cholinergique. Les cerveaux provenant de notre groupe témoin ont fourni les valeurs normales.

Possédant ainsi des échantillons frais de tissus nerveux, les D^rs^ R. Jane Rylett et E. Howard Colhoun ont pu effectuer des études uniques sur les mécanismes de transport de la choline, à l'aide de vésicules synaptiques préparées à partir de ces échantillons (Rylett et coll. 1983).

Critères pathologiques

Un des objectifs importants des pathologistes qui étudient les démences organiques est d'établir des critères neuropathologiques acceptables universellement dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Lors d'un atelier de recherche sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer organisé récemment par les National Institutes of Health, le Groupe d'experts en neuropathologie (dont j'avais l'honneur d'être le président) a proposé dans son rapport certains critères microscopiques de base qui permettent de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer à partir d'un cerveau obtenu à l'autopsie et en l'absence de toute autre donnée clinique (Research Workshop, 1983). Toutefois, notre Groupe d'étude de la démence considère qu'il est également très important de vérifier des critères de recherche plus rigoureux avant d'en arriver à ce diagnostic grâce à l'étude prospective longitudinale qui permet de comparer les paramètres cliniques de la diminution des facultés cognitives observée in vivo et les anomalies histologiques observées chez les mêmes sujets après leur mort.

En gros, le cerveau d'un sujet qui souffre d'une maladie d'Alzheimer sans complications ne doit pas présenter plus de 50 cc de tissu fixé à la formaldéhyde montrant des zones d'infarcissement, après l'étude de toute la série de tranches coronales d'un centimètre d'épaisseur provenant des hémisphères cérébraux. De plus, il doit y avoir absence de tout autre signe macroscopique ou microscopique de démence, comme des hématomes sous-duraux, des corps d'inclusion de Pick ou un néoplasme cérébral primitif. M'appuyant sur une étude publiée antérieurement par mon laboratoire (Ball, 1977), dans laquelle une analyse rétrospective des dossiers d'hôpital n'a pas permis de faire une évaluation psychométrique quantitative du degré de la démence, j'étais d'avis que, dans chaque cas diagnostiqué cliniquement comme une maladie d'Alzheimer sans complications, les coupes en série de l'hippocampe devraient probablement montrer :

(a) au moins 20 cellules nerveuses nucléolées renfermant des dégénérescences neurofibrillaires par millimètre cube - l'indice de dégénérescences corrigé (Adjusted Tangle Index);

ou

(b) au moins 55 cellules nerveuses nucléolées par millimètre cube montrant une dégénérescence granulovacuolaire - l'indice granulovacuolaire corrigé (Adjusted Granulovacuolar Index);

ou

(c) une population neuronale inférieure à 5600 neurones nucléolés par millimètre cube.

On a récemment fait une analyse morphométrique quantitative de toute la formation de l'hippocampe chez 37 cas de maladie d'Alzheimer. Vingt-et-un des sujets avaient subi un examen complet alors qu'ils étaient vivants et satisfaisaient à tous les critères du DSM III (American Psychiatric Association) permettant de poser un diagnostic clinique de démence organique de type Alzheimer. Il n'y avait aucun autre type de démence. Dans les 16 autres cas, certains critères n'ont pu être vérifiés à cause de la faiblesse des sujets, mais tous les autres critères étaient satisfaits. Chez 15 des 37 patients, le degré de détérioration histologique observé dans le cas de l'une des trois régions de l'hippocampe ne correspondait pas tout à fait aux critères morphométriques susmentionnés, et dans quatre de ces 15 cas, la gravité de deux des trois types de lésions ne correspondait pas tout à fait aux normes. Aux fins de recherche, nous avons identifié ces 15 spécimens de cerveau comme étant des exemples "moins typiques" de la maladie d'Alzheimer.

Nous sommes en train de comparer les divers paramètres cliniques, notamment la durée et le rythme d'évolution de la maladie, les modifications radiologiques et les anomalies électroencéphalographiques, à ceux de cas qui semblent plus typiques, dans l'espoir de préciser davantage notre définition pathologique de cette maladie.

Conclusion

Voici donc le genre de recherche quantitative que nous effectuons présentement dans mon laboratoire. C'est une occasion en or pour l'anatomo-pathologiste de préciser davantage la définition neuropathologique de la maladie d'Alzheimer (le type sénile et le type présénile). Ces efforts nous permettront finalement d'identifier laquelle des nombreuses anomalies histologiques et biochimiques est la principale cause de la diminution des facultés cognitives dans cette maladie dégénérative irréversible. Tant que nous ne posséderons pas tous les éléments importants, l'utilisation des modèles animaux dans le but de comprendre les mécanismes pathogénétiques engendrant de telles anomalies cellulaires comportera toujours le risque d'observer des épiphénomènes au lieu des lésions cellulaires primitives.

Remerciements

Cette étude a été en partie réalisée grâce à des subventions du Conseil de recherches médicales du Canada (PG21), des National Institutes of Health (AGNS03047), ainsi que de l'Ontario Mental Health Foundation (858). Je suis reconnaissant à Mlle Nancy Joslin d'avoir dactylographié le manuscrit. Je veux remercier tous les membres du Groupe d'étude de la démence de l'Université Western Ontario pour l'aide et la collaboration qu'ils m'ont généreusement apportées.

RÉFÉRENCES

1. Ball, M.J. Neuronal Loss, Neurofibrillary Tangles and Granulovacuolar Degeneration in the Hippocampus with Aging and Dementia: A Quantitative Study. Acta Neuropath, (Berl.) 1972, 77, 111-118.

2. Hersch, E.L., Csapo, K.G. and Palmer, R.B. Development of the London Psychogeriatric Rating Scale. London Psychiatric Hospital Bulletin, 1978a, 8, 1, 3.

3. Hersch, E.L., Kral, V.A. and Palmer, R.B. Clinical Value of the London Psychogeriatric Rating Scale. Journal of the American Geriatrics Society, 1978b, 8, 348.

4. Hersch, E.L., Merskey, H. and Palmer, R.B. Prediction of Discharge From a Psychogeriatric Unit. Canadian Journal of Psychiatry, 1980, 25, 234.

5. Merskey, H., Ball, M.J., Blume, W.T., Fox, A.J., Fox, H., Hersch, E.L. and Palmer, R.B. Relationship Between Psychological Measures and Cerebral Organic Changes in Alzheimer's Disease. Canadian Journal of Neurological Sciences, 1980, 7, 45.

6. Report of the Panel on Neuropathology, Research Workshop on the Diagnosis of Alzheimer's Disease, December 4-7, 1983, Bethesda, Maryland. Sponsored by National Institute on Aging, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, and National Institute of Mental Health (in press).

7. Rylett, R.J., Ball, M.J. and Colhoun, E.H. Evidence for High Affinity Choline Transport in Synaptosomes Prepared from Hippocampus and Neocortex of Patients with Alzheimer's Disease. Brain Research, 1983, 289, 169.

L'ALCOOLISME

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'ALCOOLISME

C.S. MELLOR, M.D.

Health Sciences Centre

RÉSUMÉ

On examinera ici les critères régissant le diagnostic de l'alcoolisme, qui sont définis dans le DSM-III et on déterminera leur validité à la lumière d'autres critères diagnostiques. Les méthodes biologiques utilisées pour diagnostiquer l'alcoolisme et qui font appel aux épreuves de laboratoire font ressortir l'utilité de la gamma glutamyltransférase sérique et du volume globulaire moyen. On traitera de l'informatisation des résultats d'épreuves de laboratoire, qui permet un diagnostic automatisé. Enfin, on examinera les principaux progrès biologiques dans le domaine de la dépendance physique et de son traitement, notamment la théorie établissant un rapprochement entre la dépendance à l'alcool et la dépendance aux opiacés, la question des tétraisoquinolones, l'hypoxie et les changements endocriniens, plus particulièrement les modifications du taux de vasopressine.

L'exposé qui suit offre une brève analyse des principaux progrès biologiques survenus dans le domaine de l'alcoolisme, l'accent étant mis sur les progrès récents qui touchent au diagnostic et au syndrome du sevrage alcoolique.

Diagnostic

La recherche bio-médicale doit reposer sur des assises solides sur le plan diagnostique. C'est un fait que le DSM-III fait actuellement et continuera de faire autorité dans toute la recherche en santé mentale.

Le DSM-III établit trois grandes catégories diagnostiques pour l'alcoolisme : abus de l'alcool, dépendance à l'alcool et troubles mentaux organiques alcooliques. L'abus de l'alcool est défini comme étant un mode de consommation pathologique d'une durée d'au moins un mois, qui perturbe le fonctionnement social ou professionnel. La dépendance à l'alcool désigne soit une consommation pathologique d'alcool, soit un dérèglement du fonctionnement social ou professionnel lié à la consommation d'alcool, assorti soit de tolérance, soit de dépendance. Chose quelque peu étonnante, comme la définition de l'alcoolisme est toujours un sujet controversé, ces critères n'ont pas fait l'objet des mêmes analyses critiques que dans le cas des autres diagnostics psychiatriques.

Quoi qu'il en soit, la validité des critères du DSM-III et de ceux qui les ont précédés, à savoir les Research Diagnostic Criteria et les critères de Feighner, établis pour diagnostiquer l'alcoolisme, a été contestée.[2] H.A. Mulford et J.L. Fitzgerald, auteurs de l'article en question font valoir, comme l'ont fait d'autres critiques du DSM-III, que des taux élevés de fiabilité diagnostique ne sont pas nécessairement synonymes de validité des critères. Ils ont été amenés à conclure, au terme de leur propre enquête, que ces critères ne permettent pas de dépister une forte proportion de cas cliniques, qu'ils sont biaisés et qu'à long terme, ils ne sont pas fiables.

Boyd et ses collaborateurs ont établi des comparaisons entre le DSM-III et d'autres critères, et ont mis en évidence des niveaux de sensibilité divers à partir d'études démographiques. C'est pourquoi ils ont mis au point une interview (Alcohol Polydiagnostic Interview)[4], dans le but de faire la synthèse des "dix principales définitions" de l'alcoolisme utilisées aux États-Unis et en Europe, et d'en faciliter l'utilisation. Il n'existe encore aucune évaluation approfondie de cet instrument. Les dix principaux critères sont énumérés ci-dessous.

Tableau I

Liste des 10 critères de diagnostic

1. Abus de l'alcool (DSM-III)
2. Dépendance à l'alcool (DSM-III)
3. Critères de diagnostic en recherche
4. Critères de Feighner
5. Conseil national sur l'alcoolisme
6. Définitions de Jellinek
7. CIM-9
8. Examen de l'état de santé actuel
9. Iowa Alcoholism Stages Index
10. Michigan Alcoholism Screening Test (MAST)

Le Michigan Alcoholism Screening Test, qui est sans doute le plus utilisé, a été affiné.[5]

On a entrepris de contourner les difficultés rattachées à ce qu'on appelle des "échelles d'évaluation des problèmes liés à la consommation d'alcool" en faisant appel à des épreuves de laboratoire pour établir le diagnostic. Ces épreuves ont récemment été analysées par Morgan[6] et les plus couramment utilisées sont énumérées ci-dessous (voir tableau II).

Tableau II

Marqueurs couramment utilisés pour le dépistage de l'alcoolisme

La concentration d'alcool dans le sang
L'acide δ - amino lévulinique et sa déshydrogénase
Le volume globulaire moyen
Les α-lipoprotéines plasmatiques
Le ratio acide α-amino butyrique/leucine

L'aspartate transaminase sérique
La γ-glutamyltransférase sérique
La transferrine sérique

Cet examen a abouti à la conclusion que le volume globulaire moyen, l'aspartate transaminase sérique et la γ-glutamyltransférase sérique sont les indices les plus utiles lorsqu'il s'agit de détecter l'alcoolisme caractérisé. Leur valeur diagnostique est limitée dans la mesure où leur taux de sensibilité est de 60 % (pour le volume globulaire moyen et la γ-glutamyltransférase sérique réunis), avec un taux de spécificité analogue.[7] (Le volume globulaire moyen est généralement plus élevé chez les buveurs qui font une consommation modérée mais soutenue que chez les gros buveurs occasionnels). On s'est efforcé d'améliorer la valeur diagnostique des épreuves de laboratoire à l'aide d'une batterie de tests biochimiques qui sont ensuite soumis à une analyse discriminatoire. Il est possible d'informatiser le processus pour offrir un test de dépistage rapide de l'alcoolisme; on attribue à cette façon de procéder des taux de sensibilité et de spécificité d'environ 80 %.[8]

Enfin, on s'est penché sur la question de savoir s'il est efficace de combiner des tests de dépistage qui reposent sur des épreuves de laboratoire et des interviews rapides.[9] D'après cette étude, la glutamodéshydrogénase s'est avérée la meilleure épreuve de laboratoire; elle s'est révélée supérieure à la γ-glutamyltransférase sérique, et comparable en efficacité aux tests de dépistage rapides. On lui a attribué une sensibilité de 100 % lorsqu'elle était combinée avec l'interview de Reich.[10]

Les critères diagnostiques du DSM-III applicables aux troubles organiques reliés à l'alcoolisme ne posent pas de difficultés, bien que certains puissent soutenir que le syndrome du sevrage alcoolique constitue une entité diagnostique bien distincte du delirium tremens.

Prédisposition biologique à l'alcoolisme

Le DΣ Dongier s'est intéressé dans son étude à la situation familiale des sujets à haut risque d'alcoolisme. Toutefois, il faudrait également faire allusion à la question de la latéralité. Une étude signale un taux plus élevé de latéralité mixte chez les alcooliques.[11] Des tomodensitogrammes de sujets normaux de race blanche ont fait ressortir une proportion moins élevée de cas de prédominance de l'asymétrie du côté gauche chez les alcooliques.[12] Une étude démographique plus générale réalisée auprès de sujets normaux, qui établit un lien entre un taux supérieur de consommation d'alcool et la sinistralité manuelle, répond en partie à la question de savoir si ce phénomène est une cause ou un effet de l'alcoolisme.[13]

La faible incidence de kinépathie chez les alcooliques, dont on a fait état récemment, présente un certain intérêt en raison des problèmes rencontrés lorsqu'on tente de provoquer une aversion aux boissons alcooliques en faisant appel à la kinépathie comme élément d'aversion.[15] Reste encore à savoir si la résistance à l'excitation vestibulaire

suscitée par l'alcool, ou par le mouvement, est un facteur qui prédispose à l'alcoolisme, ou si elle représente une caractéristique acquise.

Syndrome de sevrage alcoolique

Tout traitement rationnel du syndrome de sevrage alcoolique doit partir d'une compréhension de la pathogenèse du phénomène. Il sera question ici de certains troubles pathophysiologiques susceptibles de jouer un rôle dans l'apparition et l'évolution de ce syndrome.

Le magnésium : Il y a longtemps qu'on fait le rapprochement entre les manifestations cliniques de l'hypomagnésémie et du syndrome de sevrage alcoolique. Les résultats des premières études sur la question, selon lesquels la concentration de magnésium dans le serum diminuait dans le cas du syndrome de sevrage alcoolique, étayaient cette hypothèse. Les anomalies observées dans la concentration du magnésium sérique semblent être analogues à celles que l'on constate dans le delirium tremens.[16] Toutefois, le fait que d'une part on ne trouve pas une diminution de Mg++ dans le liquide céphalo-rachidien dans les études expérimentales de sevrage[17], et que, d'autre part, la plupart des sujets qui vivent un phénomène de sevrage alcoolique et qui ont un faible taux de magnésium dans le serum se rétablissent peu importe leur taux de Mg++, porte à croire qu'il s'agit d'une conséquence ou d'une complication de ce trouble plutôt que d'une cause.

Les produits de condensation de l'acétaldéhyde : C'est en 1970 qu'on a pour la première fois tenté d'établir un lien entre la dépendance à l'alcool et la dépendance aux opiacés[18]. L'acétaldéhyde formé par le métabolisme de l'alcool devait, selon une hypothèse, constituer une nouvelle catégorie de composés, les tétraisoquinolones, par condensation avec diverses catécholamines. Cette théorie a donné lieu à un grand nombre de spéculations. Ainsi, certains ont laissé entendre que les tétraisoquinolones plus simples peuvent agir comme de faux neurotransmetteurs et entrer en compétition avec les catécholamines au niveau des synapses cérébrales, d'où un accroissement de la synthèse des catécholamines et, partant, une stimulation excessive du cerveau provoquée par les catécholamines lors du sevrage alcoolique. Selon une autre hypothèse, les tétraisoquinolones plus complexes qui rappellent les alcaloïdes opiacés, agissent à la manière des opiacés et, en se fixant aux récepteurs opiacés, provoquent la dépendance et un syndrome de sevrage alcoolique[22]; cela n'a toutefois pas été confirmé dans les études réalisées in vitro et chez des animaux.[23]

L'hypoxie : Plusieurs chercheurs ont signalé que le syndrome de sevrage alcoolique se manifestait entre autres par une diminution de l'oxygénation du cerveau[24], et d'autres ont mis en évidence une diminution concomitante du flux sanguin cérébral.[25] Ce travail a récemment été passé en revue par Gillman et Lichtigfeld[26] qui soutiennent qu'un apport d'oxygène pur fait disparaître environ les deux tiers des symptômes du syndrome de sevrage alcoolique. En outre, lorsque cette substance est combinée avec l'oxyde nitreux, substance qui agit en synergie avec les opiacés, l'amélioration est encore plus marquée.

Le Na +, le K + et le Ca ++ : On ignore encore la signification du rôle du déséquilibre électrolytique dans le syndrome de sevrage alcoolique. Il semble cependant que l'accroissement de la sensibilité des terminaisons présynaptiques au calcium contribue à l'accroissement de la tolérance à l'alcool, qui est associé à l'accoutumance.[27] On ne sait toujours pas l'intérêt que présente cet état de choses sur la pathogenèse et le traitement du syndrome de sevrage alcoolique.

La modification de l'activité endocrine : On a observé des anomalies sur le plan de l'activité endocrine dans plusieurs fonctions touchées par le syndrome de sevrage alcoolique. Les fonctions visées sont l'activité thyroïdienne, la production de la prolactine, de l'hormone folliculo-stimulante, de l'hormone lutéinisante et de l'hormone de croissance, etc. Il est difficile, en raison de certaines incohérences, de déterminer la validité de ces observations, car bon nombre de ces effets peuvent découler d'autres anomalies somatiques liées à l'alcoolisme. Il y a deux anomalies à propos desquelles il n'existe aucun doute.

a) L'activité hypothalamique, hypophysique et corticosurrénale est touchée par l'alcool. À partir de certaines concentrations d'alcool dans l'organisme, on note une augmentation du taux de corticotrophine et d'hydrocortisone. L'effet provient sans aucun doute de l'hypothalamus et du CRF (corticotophin releasing factor), mais on ignore si ce phénomène est attribuable aux décharges nerveuses provenant des centres supérieurs du système nerveux central ou s'il découle d'un stress généralisé. Lorsque l'alcool est supprimé, et que le syndrome de sevrage alcoolique est très prononcé, ce taux demeure élevé et revient à la normale chez la plupart des alcooliques au bout de trois à quatre semaines.[27] Khan et ses collaborateurs[28] ont récemment passé en revue la documentation qui fait état des résultats d'épreuves de freinage à la dexaméthasone, réalisées auprès des alcooliques.[28] Ils ont trouvé des écarts énormes dans les résultats, mais dans l'ensemble, ils ont noté des résultats négatifs chez 20 % des 170 alcooliques visés au cours des deux premières semaines qui ont suivi le sevrage et chez 5 % après plus de deux semaines d'abstinence.

b) La vasopressine. L'ancienne conception selon laquelle le sevrage alcoolique était associé à une "imprégnation éthylique" a été mise au rancart au moment de la parution d'études sur les électrolytes, qui portaient à croire que le phénomène était en général attribuable à la déshydratation. Cette perception a été contestée il y a environ 17 ans[29], mais ce n'est que récemment, depuis que l'on peut mesurer la vasopressine, que l'on a découvert que ces hypothèses plus anciennes se révèlent exactes. L'alcool freine la sécrétion de vasopressine, ce qui provoque une diurèse, et, au moment du sevrage alcoolique, il se produit un phénomène de rebond, avec une hausse du taux de vasopressine et des précurseurs de la neurophysine[30,31]. Des études fondées sur la résonance magnétique nucléaire ont confirmé la présence d'un taux accru d'eau libre dans le cerveau pendant le sevrage alcoolique.[32] (Cette constatation corrobore celle qui veut que les sujets souffrant d'un oedème périorbitaire ont des symptômes de sevrage plus aigus.)

Les neurotransmetteurs

Il est difficile de procéder à des généralisations au sujet du rôle joué par les principaux neurotransmetteurs dans le syndrome de sevrage alcoolique. Les résultats d'études sur la question diffèrent pour ce qui est à la fois de la concentration et du renouvellement. Bon nombre d'hypothèses généralement admises, par exemple la diminution du taux de 5H-T, ne sont pas confirmées par toutes les études. Celles-ci ont été résumées de façon admirable par Blum.[33]

Les benzodiazépines demeurent les médicaments de prédilection dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique, et les seuls changements observés récemment dans ce domaine vont dans le sens d'une utilisation plus sélective de ces substances.[34] Récemment, on a fait appel à l'acide valproïque[35],[36] et à la carbamazépine[37] dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique. Il y a lieu d'entreprendre davantage d'épreuves cliniques avec ces deux substances, avant que l'on puisse vraiment décider de leur efficacité. Toutefois, ces deux médicaments présentent de l'intérêt : l'acide valproïque, parce que c'est un agoniste de l'acide gamma-aminobutyrique, et la carbamazépine, parce qu'elle semble atténuer la dépression que traversent souvent les sujets après s'être remis du syndrome de sevrage alcoolique.

Autres traitements

On aurait pu consacrer plus de temps à l'étude des changements neuropsychologiques, électrophysiologiques et tomodensitographiques observés chez les alcooliques. Il y a peu de données nouvelles à communiquer au sujet des traitements biologiques qui servent au maintien de l'abstinence. On peut, à mon avis, s'attendre à de nouvelles thérapies de prévention à partir du moment où l'on aura mieux saisi le mécanisme physique de l'accoutumance.

J'aimerais conclure mon exposé par une citation de Blum : "L'alcool est un agent très complexe, qui a une multitude d'effets sur le système nerveux central : ce n'est pas seulement un agent anesthésique, ni un agent de dénaturation des protéines, ni une substance qui agit en synergie avec les récepteurs opiacés, ni un antagoniste, ni un agent qui provoque la sécrétion des amines biogènes et d'autres neuropeptides...ni seulement un agent qui engendre la toxicomanie et entraîne la destruction de la personne. C'est tout ça à la fois."

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition). Author: Washington, D.C., 1980.

2. Mulford, H.A. and Fitzgerald, J.L. On the validity of the Research Diagnostic Criteria, the Feighner Criteria, and the DSM-III for diagnosing alcoholics. J Nerv Ment Dis, 1981, 169, 654-8.

3. Boyd, J.H., Weissman, M.M., Thompson, W.D. and Myers, J.K. Different definitions of alcoholism, I: impact of seven definitions on prevalence rates in a community survey. Am J Psychiatry, 1983, 140, 1309-13.

4. Boyd, J.H., Derr, K. and Grossman, B. et al. Different definitions of alcoholism, II: a pilot study of 10 definitions in a treatment setting. Am J Psychiatry, 1983, 140, 1314-7.

5. Magruder-Habil, K., Jarris, K.E. and Fraker, G.G. Validation of the Veterans Alcoholism Screening Test. J Stud Alc, 1982, 43, 910-26.

6. Morgan, M.V. Markers for detecting alcoholism and monitoring for continued abuse. Pharacol Biochem Behav, 1984, 13 (Suppl 1), 1-8.

7. Chick, J., Krietman, N. and Plant, M. Mean cell volume and gamma-glutamyltranspeptidase as markers for drinking in working men. Lancet, 1981, 1,1249-55.

8. Beresford, T., Low, D., Hall, R.C., Adduci, R. and Goggans, F. A computerized biochemical profile for detection of alcoholism. Psychosomatics, 1982, 23, 713-4, 719-20.

9. Bernadt, M.W., Mumford, J. and Murray, R.M. A discriminant-function analysis of screening tests for excessive drinking and alcoholism. J Stud Alc, 1984, 45, 81-86.

10. Reich, T., Robins, L.N., Woodruff, R.A., Taibleson, M., Rich, C. and Cunningham, L. Computer-assisted deviation of a screening interview for alcoholism. Arch Gen Psychiatry, 1975, 32, 847-52.

11. Nasrallah, H.A. Laterality shift in alcoholic males. Biol Psychiatry, 1983, 18, 1065-7.

12. McShane, D. and Willenbring, M.L. Differences in cerebral asymmetries related to drinking history and ethnicity. J Ner Ment Dis, 1984, 172, 529-32.

13. Harburg, E. Handedness and drinking smoking types. Percept Motor Skills, 1981, 52, 279-82.

14. Mirabile, C.S., Glueck, B.C. and Hedberg, C.L. Motion sickness susceptability population profiles in a general psychiatric population and in heroin addicts and alcoholics. Int J Addict, 1981, 16, 1289-93.

15. Mellor, C.S. and White, H.P. Taste aversions to alcoholic beverages conditioned by motion sickness. Am J Psychiatry, 1978, 135, 125-6.

16. Steudig-Lindberg, G. and Rudy, N. Stepwise regression analysis of an intensive one-year study of delirium tremens. Acta psychiatr Scan, 1980, 62, 273-93.

17. Hemingsen, R. and Kramp, P. Effects of acute ethanol intoxication and ethanol withdrawal on magnesium and calcium metabolism in the rat. Psychopharmacology, 1980, 67, 255-259.

18. Davis, V.E. and Walsh, M.J. Alcohol amines and alkaloids. A possible basis for alcohol addiction. Science, 1970, 167, 1005-7.

19. Gallant, D.M. Alcoholism, naloxone and endorphin. Alcoholism Clin Exp Res, 1981, 5, 469-71.

20. Gold, M.S., Pottash, A.C., Ammito, W.J., Extein, I. and Kleber, H.D. Loxefindine, a clonidine analogue effective in opiate withdrawal. Lancet, 1981, 1, 992-3.

21. Washton, A.M. and Resnick, R.B. Clonidine for opiate detoxication: Out-patient clinical trials. Am J Psychiatry, 1980, 137, 1121-2.

22. Walmider, J., Balldin, J., and Bokstrom, K. et al. Clonidine suppression of the alcohol withdrawal syndrome. Drug Alc Depend, 1981, 8, 345-8.

23. Hemmingsen, R., Clemmesen, L. and Barry, D.I. Blind study of the alpha-adrenergic agonists clonidine and lofexidine of alcohol withdrawal in the rat. J Stud Alc, 1984, 45, 310-15.

24. Eisenberg, S. Cerebral blood flow and metabolism in patients with delirium tremens. Clin Res, 1968, 16, 71.

25. Berglund, M. and Risberg, J. Regional cerebral blood flow during alcohol withdrawal related to consumption and clinical symptomatology. Act Neurol Scan (Suppl 64) 1977, 56, 480-1.

26. Gillman, M.A. and Lichtigfeld, F.J. Receptor hypothesis of the alcohol withdrawal state. Adv Biochem Psychopharmacol, 1983, 37, 405-15.

27. Stokes, P.E. Endocrine disturbances associated with alcohol and alcoholism. In: Pattison, E.M., Kaufman, E., Eds. Encyclopedia handbook of alcoholism. New York: Gardner Pre, 1982, 311-324.

28. Khan, A., Cirauto, D.A., Nelson, W.H., Becker, J.T., Nies, A. and Jaffe, J.H. Dexammethasone Suppression test in recently detoxified alcoholics: Clinical implications. J Clin Psychopharmacol, 1984, 4, 94-7.

29. Beard, J.D. and Knott, D.H. Fluid and electrolyte balance during acute withdrawal in chronic alcoholic patients. JAMA 1968, 204, 135-9.

30. Eisenhoffer, G., Whiteside, E., Lambie, D., Johnson, R. Brain water during alcohol withdrawal. Lancet, 1981, 2, 923.

31. Legros, J.J., Deconinck, D. and Willems, B. Increase of neurophysin II serus levels in chronic alcoholic patients: Relationship with alcohol consumption and alcoholism markers during alcohol withdrawal. J Clin Endocrinol Metab, 1983, 56, 871-5.

32. Besson, J.A., Glene, A.I., Foreman, E.I. and MacDonald, A. Nuclear magnetic resonance in alcoholic cerebral disorder and the role of vasopressin. Lancet, 1981, 2, 923-4.

33. Blum, K. Neurophysiological effects of alcohol. In: Pattison, E.M., Kaufman, E., eds. Encyclopedia handbook of alcoholisms. New York: Gardner Press, 1982, 105-34.

34. Sellers, E.M., Naranjo, C.A., Harrison, M., Devenyi, D.P., Roach, C., Sykora, K. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. Clin Pharmacol Ther, 1983.

35. Caraffa, F. and Fion, I. L'impego del DPA (depaken) nelle complicanze psichishe e neurologiche dell'etillisimo. Neuropsichiatr, 1979, 65, 225-233.

36. Lambie, D.G., Johnson, R.H., Vijayasenan, M.E. and Whiteside, E.A. Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Aust NZ J Psychiatry, 1980, 14, 213-5.

37. Ballenger, J.C. and Post, R.M. Carbamazépine in alcohol withdrawal syndromes and schizophrenic psychoses. Psychopharmacol Bull, 1984, 20, 572-84.

L'ALCOOLISME CONGÉNITAL ET LE DÉPISTAGE DES SUJETS À HAUT RISQUE

Maurice Dongier, M.D.

Université McGill

RÉSUMÉ

Au cours des dernières années, les chercheurs se sont penchés non seulement sur les facteurs de risque psychosociaux, mais aussi sur la prédisposition biologique à l'alcoolisme : des études d'adoption ont montré que l'alcoolisme se transmet dans les familles non pas tant en raison d'un démembrement de la famille ou d'une enfance malheureuse, mais parce qu'il se communique héréditairement aux descendants mâles du premier degré. L'approfondissement des connaissances sur le phénomène de l'alcoolisme congénital peut entraîner les effets suivants.

(a) L'adoption de nouvelles stratégies pour dépister l'alcoolisme dans les familles d'alcooliques reconnus, pour tenter de franchir l'obstacle du déni et pour assurer dès le début des services de counseling aux sujets à haut risque;

(b) La poursuite de nouveaux travaux de recherche pour déterminer la valeur de prédiction d'un certain nombre d'analyses biologiques (neurochimiques, neurophysiologiques, neuropsychologiques).

L'alcoolisme congénital : critères de détection des sujets à haut risque

Les organismes tels que l'Organisation mondiale de la Santé n'ont cessé de mettre en évidence le besoin de prévention dans le domaine de l'alcoolisme; pourtant, on n'a recours à aucun programme structuré pour amener les alcooliques en puissance et les alcooliques à se faire soigner très tôt. En effet, la plupart des alcooliques adhèrent à un programme thérapeutique (dans le meilleur des cas) au bout de quinze ou vingt années de consommation abusive. C'est ce qui explique qu'en général, le sujet a accumulé de graves problèmes médicaux, psychologiques, sociaux et économiques. Dans l'état actuel des choses, le traitement médical est axé sur la prévention secondaire (par exemple, le traitement au disulfirame) et la prévention tertiaire (détection et traitement des complications).

L'abus de l'alcool est souvent perçu comme un problème essentiellement socio-politique, qui peut être réglé à l'aide de diverses méthodes, notamment l'augmentation de la taxe sur les boissons alcooliques, les alcootests pratiqués au hasard sur la route, la hausse de l'âge légal pour consommer

de l'alcool, l'interdiction de la publicité sur l'alcool et d'autres mesures de ce genre. Toutefois, seul un faible pourcentage de consommateurs d'alcool en font un usage abusif ; en dehors des mesures sociales d'ordre général, une stratégie plus efficace consisterait peut-être à axer les efforts sur la population, moins nombreuse, d'alcooliques en puissance.

Genèse et raison d'être d'une stratégie

Tout profane qui observe le comportement d'un individu après ingestion de faibles doses d'alcool peut noter une grande diversité de réactions : certains sujets deviennent plus gais, d'autres plus agressifs; certains deviennent plus introvertis, d'autres plus extravertis. Les réactions diffèrent d'un individu à l'autre comme d'un groupe ethnique à l'autre. Les changements d'humeur, agréables ou désagréables, les différences marquées sur le plan de l'apparition du phénomène de la dépendance et de la tolérance au fil du temps, tous ces facteurs dépendent des différences observées dans le métabolisme de l'alcool, qui sont pour la plupart d'origine héréditaire. L'approfondissement des connaissances sur ce phénomène peut contribuer à faire un grand pas en avant dans la compréhension de l'étiologie de l'alcoolisme et dans les descriptions de sous-types de comportements liés à la consommation d'alcool, qui ne reposent plus uniquement sur la phénoménologie du comportement et sur des histoires de cas, mais aussi sur les mécanismes biologiques sous-jacents, à savoir la prédisposition à l'abus de l'alcool et à la dépendance à l'alcool.

Un certain nombre d'études réalisées dans des pays scandinaves et en Amérique du Nord ont démontré de façon tout à fait concluante que le risque d'alcoolisme chez les parents au premier degré (parents, enfants, petits-enfants) de sujets alcooliques est environ quatre fois plus élevé que dans la population générale. Par ailleurs, le risque est supérieur chez les parents de sexe masculin (25%) que chez les parents de sexe féminin (5 %). Les enfants d'alcooliques sont plus susceptibles d'être alcooliques que les enfants de non-alcooliques même lorsqu'ils ont été adoptés tôt dans la vie par des familles non alcooliques (Goodwin et coll., 1974; Cotton, 1979; Cadoret et coll., 1980). Ce type d'études a aidé à établir la distinction entre "l'inné" et "l'acquis" dans l'étiologie de l'alcoolisme.

Goodwin et ses collaborateurs ont étudié un échantillon de 55 Danois (de sexe masculin) adoptés dans les quelques semaines qui ont suivi leur naissance par des personnes avec qui ils n'avaient aucun lien de parenté. Leurs parents biologiques étaient alcooliques. Ils ont été appariés, selon leur âge, à un groupe témoin de 78 garçons adoptés dont les parents biologiques n'étaient pas alcooliques. L'incidence de l'alcoolisme était environ quatre fois plus élevée chez les fils d'alcooliques que chez les fils de non alcooliques, même si les sujets n'avaient plus eu aucun contact avec le parent biologique alcoolique après les quelques premières semaines de la vie. On n'a pas observé parallèlement chez les sujets un risque accru de troubles mentaux autres que l'alcoolisme. Comparativement à ce groupe, les fils d'alcooliques élevés par leurs parents biologiques alcooliques ne semblaient pas avoir une prédisposition génétique accrue du simple fait d'avoir eu ce type de contact avec des parents alcooliques.

Selon Goodwin, l'alcoolisme peut être classé en deux catégories : l'alcoolisme congénital et l'alcoolisme non congénital. La première catégorie se caractériserait par l'existence de parents biologiques alcooliques, par l'éclosion de l'alcoolisme tôt dans la vie et par une évolution rapide et fulgurante de la maladie, d'où la nécessité d'un traitement précoce. La deuxième catégorie présenterait les caractéristiques contraires. Dans la plupart des groupes, environ la moitié des patients n'indiquent pas avoir de parents alcooliques.

Décrire le poids des facteurs génétiques est une démarche qui ne fait pas abstraction de l'influence des événements psychologiques et sociaux, mais qui peut en fait conduire à une évaluation plus précise de leur importance relative. L'héritabilité désigne la proportion de la variance d'une caractéristique attribuable aux facteurs génétiques. C'est une valeur mesurée plus particulièrement au moyen d'études qui comparent les jumeaux monozygotes et les jumeaux hétérozygotes. Si une variable était entièrement déterminée par des facteurs génétiques, 100 % des jumeaux monozygotes, qui partagent le même patrimoine héréditaire seraient touchés. Autrement dit, l'héritabilité serait de 1,00. C'est un phénomène qui s'avère complexe lorsqu'on prend en considération les nombreuses variables rattachées à l'alcoolisme. Ainsi, d'après des études sur des jumeaux réalisées en Finlande (Partanen et coll., 1966), il semblerait que l'héritabilité de la perte de contrôle (incapacité de cesser de boire), un des principaux symptômes de l'alcoolisme, soit fortement rattachée à l'âge. L'héritabilité de la perte de contrôle était négligeable (0,07) dans le cas des jumeaux plus âgés, mais élevée (0,54) chez les plus jeunes.

De même, pour ce qui est de la consommation totale d'alcool (Kapprio et coll., 1978), l'héritabilité était la plus élevée chez les hommes âgés de 20 à 24 ans (0,53) mais déclinait pour s'établir à 0,04 dans le groupe d'âge des 70 à 74 ans. Dans l'ensemble, l'héritabilité de la consommation totale d'alcool était beaucoup moins élevée (0,25) chez les femmes.

Les chercheurs qui s'intéressent à la génétique humaine ont fait appel non seulement aux études d'adoption et gémellaires, mais aussi à l'étude des marqueurs génétiques, mais cette approche a jusqu'ici été peu fructueuse dans le domaine de l'alcoolisme. Quatre types de marqueurs ont été utilisés :

1. Les groupes sanguins et les protéines sériques
2. Les troubles de la vision des couleurs
3. La sensibilité gustative des sujets à des solutions de phénylthio-urée
4. La sécrétion ou la non-sécrétion des antigènes du système ABH dans la salive.

Il n'existe aucune preuve solide pour appuyer l'hypothèse selon laquelle aucun de ces marqueurs n'est associé à la prédisposition à l'alcoolisme :

1. Les groupes sanguins ABO, les systèmes MNS ou C_3, le système rhésus ont fait l'objet d'études et donné des résultats contradictoires.

2. Les résultats d'études concernant la vision des couleurs sont déroutants. Souvent, l'achromatopsie (absence de perception des couleurs) est attribuable à la nutrition et à d'autres facteurs non héréditaires.

3. Le phénylthiocarbamide est un exemple de phénylthio-urée. Il s'agit d'un composé qui a été utilisé dans la plupart des études sur la sensibilité gustative chez les alcooliques. On a trouvé une proportion excessive de cas d'insensibilité gustative chez les alcooliques, comme chez les schizophrènes de sexe masculin et chez les sujets atteints d'un goitre adénomateux. Toutefois, on ne peut pas déterminer au juste si la perte de sensibilité gustative découle d'une ingestion d'alcool ou est attribuable à des facteurs héréditaires.

4. La sécrétion d'antigènes A, B ou H du système ABO dépend d'une paire unique de gènes allélomorphiques. On a noté que 33 % des alcooliques ne sécrétaient pas ces antigènes, dans le cas du groupe A, mais on n'a pas exclu la possibilité d'une influence de la consommation d'alcool sur ce type de sécrétion.

Quelles sont les caractéristiques transmises par hérédité?

De toute évidence, c'est une vulnérabilité à un certain nombre de facteurs environnementaux (l'un des principaux étant l'accessibilité de l'alcool) qui est d'origine génétique. Les recherches sur les caractéristiques ou marqueurs qui permettent de détecter tôt dans la vie les personnes à haut risque, autrement dit les alcoolomanes en puissance, n'en sont qu'à leurs premiers balbutiements.

Le moins qu'on puisse dire, c'est que dans une proportion importante de cas, ce qui se transmet héréditairement, ce sont des mécanismes de tolérance ou d'absence de tolérance. Plus de la moitié des Orientaux, après ingestion d'une faible dose d'alcool ont des réactions (rougeurs, sentiment de malaise et tendance à cesser de boire) analogues à celles que produirait l'administration de disulfirame (Antabuse).

Cette intolérence est d'origine génétique et est rattachée aux enzymes qui règlent le métabolisme de l'alcool.

Deux grandes catégories d'enzymes ont été étudiées : les alcool-déshydrogénases et les acétaldéhyde-déshydrogénases.

Diverses variantes (isoenzymes) d'alcool-déshydrogénase ont été décrites (Vallée et Bazzone, 1983) dans des études qui portent sur le foie humain et sur certaines espèces animales. Elles sont directement rattachées au code génétique, et les proportions diffèrent d'un groupe ethnique à l'autre. Une hypothèse vient immédiatement à l'esprit : certaines variantes des alcool-déshydrogénases et des acétaldéhyde-déshydrogénases pourraient être détectées chez certaines familles ou groupes ethniques et être associées à la vulnérabilité à l'alcoolisme. Malheureusement, il

n'est pas facile de mesurer le taux de ces enzymes dans la circulation sanguine périphérique, et la plupart des travaux réalisés jusqu'ici sont des études post-mortem faites sur des spécimens de foie. On observe souvent une alcool-déshydrogénase hépatique atypique chez les Japonais (Stamatoyannopoulos et coll., 1975). L'analyse de 40 spécimens de foie autopsiés a révélé que 34 sujets avaient un phénotype atypique d'alcool-déshydrogénase hépatique. Von Wartburg (1968) a également noté des cas d'alcool-déshydrogénase hépatique atypique chez 20 % de sujets suisses et 4 % de sujets britanniques. Le fait que 80 % des Japonais possèdent sans doute une alcool-déshydrogénase atypique porte à croire que le faible taux d'alcoolisme chez les Orientaux est peut-être rattaché à une augmentation de la production d'acétaldéhyde chez les sujets porteurs d'un gène atypique d'alcool-déshydrogénase hépatique.

Or, l'alcool-déshydrogénase, d'une part, et l'acétaldéhyde-déshydrogénase, d'autre part, règlent la concentration d'acétaldéhyde dans le sang. Un taux élevé d'acétaldéhyde peut être à l'origine des réactions désagréables à l'alcool (rougeurs, nausées, hypotension, etc.). La faible prévalence d'alcoolisme chez les Orientaux a été attribuée à un taux plasmatique élevé d'acétaldéhyde. Par ailleurs, on a noté un taux élevé d'acétaldéhyde plasmatique chez les jeunes hommes de race blanche qui comptent des alcooliques parmi les membres de leur famille (Schuckit et Rayses, 1979), deux constatations plutôt contradictoires.

Il est très probable, bien que ce ne soit pas si clairement établi, que le contraire, à savoir une tolérance excessive qui amène le sujet à accroître sa consommation afin d'atteindre un état "d'euphorie", soit également génétiquement déterminé chez un certain nombre de sujets. Il s'agirait là de l'équivalent, chez l'être humain, d'observations faites auprès d'animaux, à savoir une tolérance accrue et une prédisposition à l'abus, obtenues par un croisement sélectif.

On ne sait pas au juste de quelle manière l'alcool produit l'euphorie. L'alcool agit-il sur les monoamines ou d'autres substances chimiques présentes dans le cerveau afin de produire des changements sur l'humeur et les facultés cognitives? Les données sur la question ne sont pas convaincantes. On a émis une hypothèse selon laquelle l'acétaldéhyde combinée à la dopamine produirait la tétrahydropapavéroline, un précurseur endogène de la morphine. Cette synthèse endogène de composés assimilables aux opiacés pourrait bien expliquer pourquoi l'alcool a le pouvoir de provoquer l'accoutumance chez les sujets susceptibles (Blum et coll., 1982).

Si les alcooliques ont un taux plus élevé d'acétaldéhyde que les non-alcooliques après ingestion d'alcool, il est possible qu'ils continuent de boire pour surmonter les effets désagréables de l'acétaldéhyde. Ce type de processus d'accoutumance a été évoqué par Wikler (1973) : les effets euphoriques sont suivis d'effets dysphoriques, que le sujet tente de surmonter à maintes reprises en faisant une consommation de plus en plus excessive de la drogue.

Le dosage de l'acétaldéhyde plasmatique est encore une question très controversée, et presque toutes les études réalisées jusqu'ici ne sont pas

très probantes. Les groupes à haut risque que représentent les enfants d'alcooliques méritent certainement d'être étudiés de près.

Une stratégie possible

Les familles d'alcooliques devraient être au courant du caractère héréditaire de bon nombre de cas d'alcoolisme. Il est possible d'offrir aux personnes biologiquement apparentées à des alcooliques reconnus, une évaluation de leurs habitudes de consommation et de leur prédisposition à l'abus de l'alcool. On peut apprendre aux enfants d'alcooliques, dès qu'ils sont en âge de boire, à reconnaître les premiers symptômes du mal, et leur faire comprendre que les risques de devenir alcooliques sont quatre fois plus grands dans leur cas que dans celui des enfants de non-alcooliques. Bien que l'on ne dispose actuellement d'aucun marqueur biologique fiable qui permette d'évaluer la prédisposition à l'alcoolisme, on peut proposer à ces sujets de se porter volontaires pour un certain nombre d'expériences réalisées à des fins de recherche, en leur faisant part des conclusions de ces études. Quels qu'en soient les résultats, ces sujets devraient se montrer particulièrement prudents dans leur consommation d'alcool. Si des tests de dépistage systématiques révèlent qu'ils sont déjà en voie de devenir alcoolomanes, il est possible de tenter une intervention précoce et de les orienter vers le type de traitement qui leur convient le mieux. En même temps, il y a lieu de les examiner pour détecter la présence possible de symptômes psychiatriques, pour vérifier l'importante conclusion à laquelle est parvenue Vaillant (1983), à savoir que la dépression, l'anxiété et le comportement antisocial sont plus souvent des symptômes provoqués par l'alcoolisme, et non pas le contraire.

Goodwin a laissé entendre que le disulfirame (Antabuse) pourrait être un traitement plus utile pour les personnes dont l'alcoolisme est lié à des causes héréditaires que pour les autres types d'alcooliques.

Une étude poussée des caractéristiques biochimiques et neurophysiologiques de ces sujets à haut risque peut largement contribuer à découvrir un traitement pour l'alcoolisme, qui ne reposerait plus uniquement sur des considérations psychosociales, mais biochimiques, et qui supposerait une compréhension des mécanismes responsables de l'accoutumance. (Des tests réalisés à titre expérimental portaient entre autres sur l'acétaldéhyde plasmique, les opiacés endogènes, les électroencéphalogrammes pratiqués sur des sujets sous l'effet de l'alcool, des tests psychologiques destinés à évaluer l'anhédonie, etc.).

Une étude pilote d'une année a montré qu'il était possible d'atteindre cette population cible, surtout par le biais de contacts avec des groupes d'entraide tels que Al-Anon (conjoints d'alcooliques) et Al-Ateen (adolescents qui ont des parents alcooliques). Des contacts peuvent également être établis de façon systématique avec les membres des familles naturelles des alcooliques par les centres de réadaptation, pendant la période où les sujets sont traités en établissement ou au cours de la période de post-observation.

Conclusion

L'importance grandissante accordée aux facteurs génétiques dans l'étiologie de l'alcoolisme, et la tendance à prendre en considération la famille dans le dépistage des sujets à haut risque peuvent soulever des objections. On pourrait en effet craindre que cette approche amène certains à tenir consciemment ou inconsciemment un raisonnement illogique: à savoir que si l'alcoolisme est héréditaire, il ne peut se soigner. Or, l'expérience montre qu'il est assez facile de surmonter ce genre de réactions illogiques. La plupart des sujets prédisposés peuvent admettre que l'hérédité est un facteur, et non pas une force implacable du destin, et que bon nombre de maladies héréditaires se soignent. De plus, si, comme c'est le cas pour le projet de recherche sur l'alcool réalisé par McGill et l'hôpital Douglas, les sujets à haut risque se voient offrir la possibilité de prendre part à un certain nombre d'études (psychologiques, neurophysiologiques, biochimiques) qui visent à faire avancer l'état des connaissances sur les mécanismes de la prédisposition, on pourrait accroître leur motivation à prendre des mesures de prévention contre l'alcoolisme.

RÉFÉRENCES

Blum, K., DeLallo, L., Briggs, A.H. et Hamilton, M.G. (1982) Opidoid responses of isoquinoline alkaloids (TIQS). Dans: Beta-Carbolines and Tetrahydroisoquinolines, Eds. F. Bloom, G. Barchas, M. Sandler et E. Usdin, New York, Alan R. Liss, pp. 397-398.

Cadoret, R.J., Cain, C.A. et Grove, W.M. (1980) Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biological relatives. Archives of General Psychiatry, 37:561-563.

Cotton, N.S. (1979): The familial incidence of alcoholism: A review. Journal of Studies on Alcohol, 40 (1)89-116.

Goodwin, D.W., Schulsinger, F., Moor, N., Hermansen, L., Winokur, G. et Guze, S.B. (1974) Drinking problems in adopted and non adopted sons of alcoholics. Archives of General Psychiatry, 31:164-169.

Kapprio, J., Sarna, S., Koskenvuo, M. et coll. (1978) The Finnish Twin Registry, Baseline Characteristics Section II, Helsinki, University of Helsinki Press.

Partanen, J., Bruun, K. et Markkanen, T. (1966) Inheritance of drinking behaviour - Rutgers University Center of Alcohol Studies, New Brunswick, New Jersey.

Schuckit, M.A. et Rayses, V. (1979) Ethanol ingestion: Differences in blood acetaldehyde concentrations in relatives of alcoholics and controls. Science, 203:54-55.

Stamatoyannopoulos, G., Chen, S.H. et Fukui, M. (1975) Liver alcohol dehydrogenase in Japanese: High population frequency of atypical form and its possible use in alcohol sensitivity. American Journal of human Genetics, 27:789-796.

Vallée, G.L. et Bazzone, T.J. (1983) Isozymes of human liver alcohol dehydrogenase. Dans: Isozymes: Current Topics in Biological and Medical Research, *(Scandelios, J.G., Rattazzi, M.C. and Whitt, G.S., Eds.), Vol. 8: Cellular Localisation Metabolism and Physiology, pp. 219-244. New York: Liss.

Vaillant, G. (1983) The natural history of alcoholism, Harvard University Press, Cambridge, Mass.

Von Wartburg, J.P. et Schurch, P.M. (1968) Atypical human liver alcohol dehydrogenase. Annals of New York Academy of Sciences, 1951, 936-947.

Wikler, A. (1973) Dynamics of Drug Dependence: Implications of a Conditioning Theory for Research and Treatment. Archives of General Psychiatry, 28:611-616.

LES TROUBLES ANXIEUX

ÉTUDE CRITIQUE DES PROGRÈS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES : DIAGNOSTIC ET PSYCHOTHÉRAPIE

R.C. Bowen, M.D.

Département de psychiatrie
Université de Saskatchewan

Nosologie

L'agoraphobie est un trouble curieux à bien des égards. En psychiatrie clinique, c'est le plus courant et le plus pénible des troubles anxieux. Le manuel diagnostique et statistique de l'American Psychiatric Association (DSM-III) énumère quatre types de troubles phobiques, dont l'agoraphobie avec attaques de panique et l'agoraphobie sans attaques de panique. Le trouble panique figure sous la rubrique "états anxieux" avec le trouble d'anxiété généralisée et le trouble obsessionnel-compulsif (American Psychiatric Association, 1980). Mais il y a d'autres catégories où l'on traite de l'anxiété dans le DSM-III. Sheehan et Sheehan (1983) ont indiqué qu'il y a plus de 20 catégories du DSM-III qui font allusion à l'anxiété. La combinaison des catégories n'est permise que dans certains cas. Nous ne considérerons que deux des états pathologiques énumérés au chapitre intitulé "Troubles anxieux" dans le DSM-III: le trouble panique et l'agoraphobie avec attaques de panique.

Parmi les modifications suggérées au DSM-III, on a proposé de supprimer le terme "agoraphobie" (Spitzer et Williams, 1984). Il s'agit d'une mesure progressiste car le terme est associé à de nombreuses opinions fausses sur le sujet et la définition même porte à confusion. Le terme agoraphobie signifie littéralement "peur des espaces libres" et le stéréotype établi est celui de la "ménagère confinée au foyer". Ces deux concepts sont inexacts. Dans la révision proposée, on insiste sur le "trouble panique", et les phobies sont classées selon le degré de restrictions des activités. Le trouble panique accompagné fréquemment d'une conduite d'évitement de nature phobique remplacerait l'ancienne catégorie de l'agoraphobie avec attaques de panique. On sait que des symptômes ressemblant beaucoup à la panique peuvent se manifester chez la plupart des sujets atteints de phobies lorsqu'ils sont exposés à un stimulus phobogène. La révision proposée précise que les attaques de panique spontanées doivent se produire à des moments où elles sont imprévisibles, c'est-à-dire que de nombreux patients signalent des attaques de panique alors qu'ils sont dans leur foyer, complètement détendus, et qu'il ne semble pas y avoir de stimulus pertinent; certains patients rapportent même se réveiller parfois en pleine attaque de panique. Divers auteurs, dont Thorpe et Burns (1983), ont énuméré les symptômes et les principales peurs des patients souffrant d'agoraphobie avec attaques de panique. Ces peurs ne sont pas liées à un endroit en particulier, elles sont la conséquence de la peur elle-même.

On a proposé une deuxième révision qui consiste à éliminer la distinction hiérachique entre une dépression grave et le trouble panique.

Dans le DSM-III, le trouble panique ne serait diagnostiqué que si les attaques de panique ne font pas partie d'une dépression grave.

Cela est dû en partie à l'idée que le malade ne doit souffrir que d'une seule maladie. Roth (1978) a illustré la hiérachie implicite qui existe dans les systèmes de classification psychiatrique. La dépression et la plupart des autres syndromes en fait précèdent l'anxiété dans la hiérarchie, et j'ai le sentiment que cela influence également les priorités de recherche. Spitzer et Williams (1984) ont fait observer que de nombreux problèmes, qui devraient être considérés comme des problèmes de nature différente sont en fait vus comme des problèmes de nature hiérarchique. La distinction entre la dépression et l'anxiété est un sujet qu'on ne peut discuter dans le cadre de cet exposé mais qui intéresse évidemment beaucoup les chercheurs en biologie (Leckman, Weissman, Merikangas, Pauls et Prusoff, 1983; Kerr, Roth, Schapira et Gurney, 1972).

Brève rétrospective des études épidémiologiques

Les Epidemiologic Catchment Area Studies ont déterminé les taux de prévalence pendant toute la vie des troubles courants figurant dans le DSM-III (Robins et coll., 1984). Les troubles anxieux sont très courants, ils ont la même prévalence que les troubles de l'affectivité et l'alcoolisme, soit une prévalence de l'ordre de 10 %. Il est également évident que les troubles phobiques (y compris l'agoraphobie et la phobie simple) ont été diagnostiqués plus souvent à Baltimore qu'à New Haven et à St. Louis. Les taux de prévalence pendant six mois pour chacun des troubles anxieux dans la région de New Haven ont été publiés. Même en éliminant la phobie simple, le trouble panique et l'agoraphobie combinés ont une prévalence de 3,8 p. cent; il s'agit donc de troubles courants (Leaf, Weissman, Myers, Tischler et Holzer, 1984).

Les résultats de ces études ont confirmé le fait que les troubles anxieux se manifestent plus fréquemment chez les femmes et culminent dans le groupe des 25 à 44 ans. Plusieurs études ont démontré un âge d'apparition bimodal mais Sheehan, Sheehan et Minichiello (1981) ont observé un maximum apparemment unimodal dans la vingtaine. Ces derniers auteurs ont prétendu que ce maximum bimodal observé dans les autres études était un artéfact provenant du petit nombre de sujets examinés. Leurs résultats ont montré que les attaques de panique peuvent débuter dans l'enfance. Plusieurs études portant sur des alcooliques dans des hôpitaux, dont l'une que nous avons effectuée à Saskatoon, ont révélé que le quart des alcooliques hospitalisés souffrent de phobies graves. En général, les troubles anxieux ont tendance à se développer plusieurs années avant que le sujet ne se mette à boire de façon exagérée. Nous avons proposé que l'ensemble de la question des troubles anxieux et de l'alcoolisme fasse l'objet de plus amples recherches (Bowen, Cipywnik, D'Arcy et Keegan, 1984).

Stabilité de la prévalence et pronostic

L'anxiété de même que la dépression ont tendance à être plus fréquentes chez les femmes. La stabilité de ces observations pendant 18 ans, c'est-à-dire entre 1952 et 1970, a fait l'objet d'une étude dans le comté de Stirling (Murphy, Sobol, Neff, Olivier et Leighton, 1984). En 1970, ces troubles étaient encore plus fréquents chez les femmes mais les taux se ressemblaient davantage chez les hommes et les femmes et le maximum qui s'observait jadis chez les femmes âgées semblait se déplacer vers les femmes plus jeunes.

Le taux a semblé en général demeurer stable au cours des 18 années en dépit d'un changement marqué des conditions sociales. On a étudié le pronostic à long terme de ces maladies dans plusieurs études en Iowa. Une cohorte de plus de 100 patients souffrant de troubles paniques a été retracée jusqu'à 40 ans plus tard. Un groupe témoin était formé de patients souffrant de troubles unipolaires de l'affectivité. On a remarqué que les décès observés dépassaient les décès prévus chez les sujets atteints de troubles paniques, surtout dans les 10 dernières années de l'étude, et que cette différence était plus importante chez les hommes. Le plus grand nombre de décès provenait principalement de causes non naturelles, surtout de suicides et de maladies de l'appareil circulatoire (Coryell, 1984).

Le cours naturel de ces maladies a fait l'objet de controverses au cours des années mais les études effectuées en Iowa ont indiqué qu'il y avait un taux élevé de rémission spontanée (Rachman et Wilson, 1980). Dans une étude, on a observé pendant cinq ans un groupe de 80 patients, qui avaient consulté un médecin mais qui ne s'étaient pas vu offrir un traitement psychiatrique formel. Les symptômes sont apparus à l'âge moyen de 29 ans et les malades ont consulté un médecin à l'âge moyen de 36 ans de sorte que les symptômes existaient depuis sept ans en moyenne. Les résultats ont confirmé le fait que l'état d'environ 2/3 des patients s'est amélioré de façon substantielle. On ne sait pas exactement pourquoi leur état ne s'est pas amélioré avant qu'ils aient consulté un médecin (Noyes et Clancy, 1976). On a répété cette étude avec un groupe plus nombreux de malades qu'on a comparé à un groupe témoin formé de patients ayant subi un traitement chirurgical, et l'observation finale a été faite six ans après (Noyes, Clancy, Hoenk et Slymen, 1980).

Il semble qu'il y ait un nombre important de malades chroniques qui se présentent aux cliniques spécialisées. Les tenants de la théorie sur la rémission spontanée diraient que la présence de cas chroniques ne réfute pas l'argument qui veut que la plupart des patients s'améliorent en moins de deux ans. La confusion a augmenté avec les études de post-observation du groupe de Newcastle qui portaient sur un groupe de patients plus âgés, dans la quarantaine, et qui ont révélé que les symptômes d'anxiété avaient tendance à être associés à un mauvais pronostic. On a indiqué que l'anxiété n'était pas traitée autant que la dépression dans les années 1960 et que cela aurait pu contribuer au mauvais pronostic (Kerr et coll, 1972).

La plupart des études de pronostic ont indiqué qu'un mauvais pronostic est associé à des états "névrotiques" dans l'enfance (Kerr et coll., 1972). Ces observations soulèvent la question de la prévention, car plusieurs auteurs ont mentionné que même si les attaques évidentes de panique débutent souvent au début de la vingtaine, de nombreux patients signalent avoir éprouvé des symptômes d'anxiété dans leur enfance (Sheehan et Sheehan, 1983). Incidemment, Gittleman (1984) suggère que l'évitement de l'école chez les adolescents est associé au développement de l'agoraphobie plus tard.

Génétique

Les études familiales rétrospectives de l'Université de l'Iowa ont confirmé le fait qu'il y a une augmentation du risque de troubles anxieux chez les membres des familles des patients qui souffrent de troubles paniques. Le risque chez les personnes apparentées au premier degré est d'environ 18%, et chez celles du deuxième degré, d'environ 9 %. Il semble y avoir une augmentation du risque d'alcoolisme chez les parents du premier degré mais les résultats concernant la dépression chez les personnes apparentées ne sont pas concluants (Noyes, Clancy, Crowe, Hoenk et Slymen, 1978). Les résultats d'études portant sur des jumeaux ont confirmé le fait que le trouble panique est cinq fois plus fréquent chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes. Un modèle génique dominant avec pénétrance variable et un modèle polygénique semblent tous deux expliquer les résultats (Torgerson, 1983).

Modes d'évolution du syndrome phobique

C'est Klein (1981) qui a proposé la meilleure théorie psychiatrique connue pour expliquer le développement de l'agoraphobie. La première attaque spontanée de panique est suivie d'épisodes récurrents. L'inconfort général et l'anxiété anticipée augmentent avec le nombre d'attaques de panique. Le comportement qui consiste à rechercher de l'aide, c'est-à-dire les consultations à l'urgence, diminue. Les comportements d'évitement et de dépendance, en d'autres mots les phobies, augmentent. La plupart des programmes de traitement s'inspirent de cette théorie.

Sheehan (1982) a proposé une évolution différente et insiste sur les problèmes diagnostiques. Il décrit la progression du syndrome en sept étapes qui aboutissent finalement à la dépression. Il s'interroge sur la tendance à utiliser les recoupements diagnostiques pour identifier sept troubles différents à mesure que le patient passe par les différentes phases de la maladie. Disons qu'il est certain que des patients passent ainsi par diverses phases de la maladie mais ce ne sont pas tous les patients et ils ne passent pas par toutes les phases; il faut toutefois souligner que Sheehan n'a jamais prétendu une telle chose.

Mathew, Gelder et Johnston (1981), en Angleterre, ont décrit un processus plus complet. Leur théorie tient compte de facteurs qui apparaissent tôt dans la famille; on a enquêté par exemple sur la surprotection maternelle (Parker, 1983). L'augmentation des stress non

spécifiques fait partie du processus et la majorité des patients indiquent quelque événement stressant avant le début d'une attaque de panique. On ne peut pas dire avec certitude s'il s'agit d'une observation valable de la part du patient ou d'un exemple d'interprétation rétrospective. Cela entraîne un état généralisé de grande anxiété qui finit par provoquer une attaque aiguë de panique lorsque la personne est prédisposée génétiquement. Toutefois, il est évident qu'une personne qui a des attaques de panique n'acquiert pas toujours un comportement phobique d'évitement; Mathew et coll. mentionnent un site externe de contrôle et attribuent les attaques à des stimulis externes qui jouent un rôle dans le développement de la conduite d'évitement.

Il est évident que ces hypothèses ne s'excluent pas mutuellement; elles apportent une contribution valable et ouvrent de nombreuses voies à des recherches ultérieures.

Théories biologiques des attaques de panique

Nous mentionnerons quatre sujets qui nous intéressent depuis peu.

En 1976, Wooley a suggéré qu'il y avait une association entre le syndrome de prolapsus valvulaire mitral (SPVM) et les troubles fonctionnels accompagnés de symptômes cardiaques, comme le trouble panique. Depuis lors, au moins six études ont signalé qu'environ 1/3 des patients souffrant d'agoraphobie et d'attaques de panique sont atteints de SPVM. On s'est donc intéressé soudainement au SPVM comme marqueur biologique dans le trouble panique. Nous avons effectué une étude soigneusement contrôlée en collaboration avec le département de cardiologie à Saskatoon, mais nous n'avons pas trouvé d'association. Ce qui corrobore les meilleures études contrôlées sur le sujet. On n'a pas dit le dernier mot sur cette association hypothétique, mais il semble que des erreurs d'échantillonnage pourraient avoir influencé les études qui ont donné des résultats positifs (Bowen, Orchard, Keegan et D'Arcy, 1985).

On s'intéresse tout particulièrement à la monoamine oxydase (MAO) à cause de l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de la MAO chez ces patients. Dans une étude préliminaire, nous avons trouvé une augmentation de l'activité de la MAO chez un groupe d'agoraphobes, comparativement à des déprimés et à des sujets normaux. La concentration d'acide para-hydroxyphénylacétique était plus faible chez les agoraphobes et les déprimés que chez les sujets normaux. Ces résultats confirment les résultats obtenus dans plusieurs autres études. Pour le moment, nous ne savons pas exactement quelle est la signification de ces résultats concernant l'étiologie du trouble (Yu, Bowen, Davis et Boulton, 1983).

Il faut parler brièvement des récepteurs des benzodiazépines. On retrouve ces récepteurs dans tout le système nerveux central mais surtout au niveau du cortex. Ils ont un lien avec les récepteurs GABA-ergiques qui sont étroitement associés aux canaux à chlore. Les benzodiazépines ont la propriété de réduire l'anxiété de façon marquée et ont une grande affinité pour ces récepteurs. Au cours des trois dernières années, on a identifié des antagonistes de la benzodiazépine (RO 15-1788) et on a étudié

des antagonistes actifs (les bêta-carbolines) qui produisent des symptômes typiques de panique chez les animaux et chez l'homme (Skolnick et Paul, 1983).

Enfin, les preuves se sont accumulées pour confirmer que la fonction noradrénergique (NA) est liée à la peur et à l'anxiété. On a étudié en détail le locus coeruleus, un petit noyau du tronc cérébral qui fournit la plupart des connexions NA au système limbique. Une stimulation électrique, le retrait de la benzodiazépine et la caféine augmentent le potentiel d'action du locus coeruleus. Beaucoup de médicaments qui diminuent l'anxiété chez les humains diminuent le potentiel d'action du locus coeruleus. On ne sait pas encore comment interagissent le complexe des récepteurs de la benzodiazépine et le système NA (Uhde et coll, 1984).

Traitement

En 1981, l'Australian and New Zealand Quality Assurance Project a passé en revue les études sur les résultats des traitements de l'agoraphobie. Cent quarante-cinq articles portant sur le traitement ont été passés en revue; 25 études présentant les résultats sous une forme permettant de calculer l'importance de l'effet ont été identifiées. Dans l'ensemble, on a obtenu une valeur de 1,5 pour l'importance moyenne de l'effet, ce qui indique que le patient était en moyenne en meilleur état après le traitement qu'environ 90 % des patients non traités. Il existe un grand nombre de publications sur la psychothérapie de l'agoraphobie et la plupart des aspects de la thérapie comportementale de ces troubles ont été étudiés.

Les chercheurs en biologie pourraient s'intéresser particulièrement à un sujet qui ressort des publications sur la psychothérapie. Il s'agit de savoir si les interventions psychologiques influencent la fréquence ou la gravité des attaques spontanées de panique. Le taux élevé de réponse aux placebos dans les diverses études de médicaments et l'amélioration évidente observée dans les études de comportement indiquent que les thérapies comportementales influencent la fréquence et la gravité des attaques de panique. Il est vrai que la plupart des études de comportement ont eu comme objectif principal d'éviter la phobie (Marks et coll. 1983). Si les attaques de panique diminuaient en fréquence ou en gravité, on disposerait d'un modèle intéressant pour étudier les effets des psychothérapies sur un processus apparemment de nature biologique (Waddell, Barlow et O'Brien, 1984).

Recours aux services de santé

En terminant, je ferai quelques commentaires sur l'utilisation des services médicaux. Les études ECA ont confirmé que les patients souffrant de troubles anxieux utilisent beaucoup les services de santé en général et de santé mentale en particulier (Shapiro et coll., 1984). Dans une étude effectuée en Saskatchewan, nous avons divisé un groupe de 100 agoraphobes en deux : ceux qui utilisaient beaucoup les services de santé et ceux qui

les utilisaient peu. Ceux qui utilisent fréquemment ces services y ont recours en moyenne jusqu'à 80 fois par année avant d'être traités. Tous les gros utilisateurs qui ont été adressés à un spécialiste compétent utilisent moins les services, mais ceux qui suivent un programme de thérapie comportementale utilisent encore moins les services que ceux qui n'en suivent pas. Une grande partie des traitements de groupe sont pris en charge par des infirmières-thérapeutes (Bowen, D'Arcy, South et Hawkes, 1984). Ginsberg, Marks et Waters (1984) ont obtenu des résultats semblables dans une étude contrôlée.

RÉFÉRENCES

American Psychiatric Association (1980). Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (3e éd.), pp. 245-260. Masson, Paris.

Bowen, R.C., Cipywnyk, D., D'Arcy, C. et Keegan, D.L. (1984). Alcoholism, Anxiety Disorders and Agoraphobia. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 8, 48-50.

Bowen, R.C., D'Arcy, C., South, M. et Hawkes, J. (1984, October). The Effects of a Nurse Therapist Directed Behavioural Agoraphobia Treatment Program on Medical Utilization. Article présenté à la réunion de l'Association des psychiatres du Canada, Banff (Alberta).

Bowen, R.C., Orchard, R.C., Keegan, D.L. et D'Arcy, C. (1985). Mitral Valve Prolapse and Psychiatric Disorders. Manuscrit soumis pour publication.

Coryell, W. (1984). Mortality After Thirty to Forty Years: Panic Disorder Compared with Other Psychiatric Illnesses. In: L. Grinspoon (Ed.), Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review, Vol. III, p. 463. Washington, D.C.: American Psychiatric Press.

Ginsberg, G., Marks, I. et Waters, H. (1984). Cost-benefit analysis of a controlled trial of nurse therapy for neuroses in primary care. Psychological Medicine, 14, 683-690.

Gittleman, R. (1984). Anxiety Disorders in Children. In: L. Grinspoon (Ed.), Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review, Vol. III, pp. 410-418. Washington, D.C.: American Psychiatric Press.

Kerr, T.A., Roth, M., Shapira, K. et Gurney, C. (1972). The Assessment and Prediction of Outcome in Affective Disorders. British Journal of Psychiatry, 121, 167-174.

Klein, D.F. (1981). Anxiety Reconceptualized. Dans: D.F. Klein, J. Rabkin (Eds.), Anxiety: New Research and Changing Concepts, p. 237, New York: Raven.

Leaf, P.J., Weissman, M.M., Myers, J.K., Tischler, G.L. et Holzer, C.E. (1984). Social factors related to psychiatric disorder: The Yale Epidemiologic Catchment Area Study. Social Psychiatry, 19, 53-61.

Leckman, J.F., Weissman, M.M., Merikangas, K.R., Pauls, D.L. et Prusoff, B.A. (1983). Panic Disorder and Major Depression. Archives of General Psychiatry, 40, 1055-1060.

Marks, I.M., Gray, S., Cohen, D., Hill, R., Mawson, D., Ramm, E. et Stern, R.S. (1983). Imipramine and Brief Therapist-Aided Exposure in Agoraphobics Having Self-exposure Homework. Archives of General Psychiatry, 40, 153-162.

Mathews, A.M., Gelder, M.G. et Johnston, D.W. (1981). Agoraphobia: Nature and Treatment, p. 47. New York: Guilford.

Murphy, J.M., Sobol, A.M., Neff, R.K., Oliver, D.C. and Leighton, A.H. (1984). Stability of Prevalence: Depression and Anxiety Disorders. Archives of General Psychiatry, 41, 990-997.

Noyes, R. and Clancy, J. (1976). Anxiety Neurosis: A 5-year Follow-up. The Journal of Nervous and Mental Disease, 162, 200-205.

Noyes, R., Clancy, J., Crowe, R., Hoenk, P.R. and Slymen, D.J. (1978). The Familial Prevalence of Anxiety Neurosis. Archives of General Psychiatry, 35, 1057-1059.

Noyes, R., Clancy, J., Hoenk, P.R. and Slymen, D.J. (1980). The Prognosis of Anxiety Neurosis. Archives of General Psychiatry, 37, 173-178.

Parker, G. (1983). Parental Overprotection: A Risk Factor in Psychosocial Development, pp. 185-194. New York: Grune and Stratton.

Rachman, S.J. and Wilson, G.T. (1980). The Effects of Psychological Therapy (2nd ed.), pp. 24-49. Oxford: Pergamon.

Robins, L.N., Helzer, J.E., Weissman, M.M., Orvaschel, H., Gruenberg, E., Burke, J.D. and Regier, D.A. (1984). Lifetime Prevalence of Specific Psychiatric Disorders in Three Sites. Archives of General Psychiatry, 41, 949-958.

Roth, M. (1978). Psychiatric Diagnosis in Clinical and Scientific Settings. In: H.S. Akiskal, W.L. Webb (Eds.), Psychiatric Diagnosis: Exploration of Biological Predictors, p. 18. New York: Spectrum.

Shapiro, S., Skinner, E.A., Kessler, L.G., Von Korff, M., German, P.S., Tischler, G.L., Leaf, P.J., Benham, L., Cottler, L. and Regier, D.A. (1984). Utilization of Health and Mental Health Services: Three Epidemiologic Catchment Area Sites. Archives of General Psychiatry, 41, 971-978.

Sheehan, D.V. (1982). Current Perspectives in the Treatment of Panic and Phobic Disorders. Drug Therapy, 12, 49-63.

Sheehan, D.V. and Sheehan, K.H. (1983). The Classification of Phobic Disorders. International Journal of Psychiatry in Medicine, 12, 243-266.

Sheehan, D.V., Sheehan, K.E. and Minichiello, W.E. (1981). Age of Onset of Phobic Disorders: A Re-evaluation. Comprehensive Psychiatry, 22, 544-553.

Skolnick, P. and Paul, S.M. (1983). New Concepts in the Neurobiology of Anxiety. Journal of Clinical Psychiatry, 44, 12-19.

Spitzer, R.L. and Williams, J.B. (1984). Diagnostic Issues in the DSM-III Classification of the Anxiety Disorders. Dans: L. Grinspoon (Ed.), Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review, Vol. III, p. 394. Washington, D.C.: American Psychiatric Press.

The Quality Assurance Project (1982). A Treatment Outline for Agoraphobia. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 16, 25-33.

Thorpe, G.L. and Burns, L.E. (1983). The Agoraphobic Syndrome: Behavioural Approaches to Evaluation and Treatment, p. 25. Chicester: John Wiley and Sons.

Thorpe, G.L., Burns, L.E., Smith, P.J. and Blier, M.J. (1984). Agoraphobia: Research Developments and Clinical Implications. In: C.M. Franks (Ed.) New Developments in Behaviour Therapy: From Research to Clinical Application, p. 281. New York: Howorth.

Torgersen, S. (1983). Genetic Factors in Anxiety Disorders. Archives of General Psychiatry, 40, 1085-1089.

Uhde, T.W., Boulenger, J.P., Post, R.M., Siever, L.J., Vittone, B.J., Jimerson, D.C. and Roy-Byrne, P.P. (1984). Fear and Anxiety: Relationship to Noradrenergic Function. Psychopathology, 17 (Suppl. 3), 8-23.

Waddell, M.T., Barlow, D.H. and O'Brien, G.T. (1984). A Preliminary Investigation of Cognitive and Relaxation Anxiety of Panic Disorder: Effects of Intense Anxiety vs 'Background' Anxiety. Behaviour Research and Therapy, 22, 393-402.

Wooley, C.F. (1976). Where are the diseases of yesteryear? Da Costa's syndrome, soldiers heart, the effort syndrome. Neurocirculatory astehnia and the mitral valve prolapse syndrome. Circulation, 53, 749-751.

Yu, P.H., Bowen, R.C., Davis, B.A. and Boulton, A.A. (1983). Platelet monoamine oxidase activity and trace acid levels in plasma of agoraphobic patients. Acta Psychiatrica Scandinavica, 67, 188-194.

RÉFLEXIONS

Observations de ALASTAIR MUNRO,
qui a présidé l'une des séances au cours desquelles
les documents précédents ont été présentés

La séance de ce matin a été très encourageante mais il faut tenir compte d'une réalité troublante.

Je suis résolument optimiste en ce qui concerne l'avenir de la psychiatrie comme spécialité thérapeutique, je suis fier de ses nombreuses réalisations, mais je suis souvent consterné par l'apathie et le manque total de curiosité scientifique ou de jugement de bon nombre de mes collègues psychiatres.

Il y a beaucoup d'internistes et de chirurgiens qui ne font jamais de recherche, mais quiconque dans ces spécialités médicales désire travailler dans un centre clinique avancé doit presque nécessairement finir un jour par se familiariser avec la recherche et continuer ensuite à en faire pour maintenir sa crédibilité.

Qu'y a-t-il de différent en psychiatrie? Peu de nos étudiants se familiarisent avec les méthodes utilisées en recherche et un plus petit nombre encore s'y adonne, mais dès qu'ils sont devenus spécialistes, ils développent un préjugé contre la recherche, préjugé en grande partie fondé sur le niveau de rémunération mais également sur le prestige. Aussi longtemps que le bel idéal en psychiatrie sera le thérapeute exerçant en solitaire et appliquant toujours la même méthode de traitement qui le confine à une population très restreinte de patients, nos efforts pour promouvoir l'utilisation et l'application de la recherche sont voués à l'échec.

Les thèmes et les exposés de cette conférence procèdent d'une noble intention et sont très encourageants pour l'avenir. Malheureusement, tout cela passe par-dessus la tête de la grande majorité des psychiatres, et il y a matière à s'inquiéter.

Les praticiens qui comprenaient ce que les conférenciers avaient à leur dire constituent en fait une minorité. Il n'y a pas d'échange régulier et productif entre les chercheurs et les praticiens en psychiatrie car un trop grand nombre de ces derniers ont coupé les ponts avec la recherche scientifique.

Je crois que nous pourrions être témoins avant longtemps d'une grande scission en psychiatrie. Il faudra la collaboration entière des milieux politiques et médicaux pour amener la psychiatrie à se moderniser et faire triompher le progrès. Bien sûr, la psychothérapie et les autres traitements psychologiques continueront de faire partie de notre arsenal, mais ils devront s'inspirer des progrès dont traite le présent colloque.

Si nous ne pouvons hisser notre discipline au rang des spécialités de pointe, nous ne pourrons pas recruter de jeunes candidats capables de produire de la recherche de qualité et nous devrons donc aller mendier à la table des autres. Quelles nouvelles découvertes importantes en psychiatrie au cours des 30 dernières années proviennent-elles vraiment de notre spécialité?

J'espère donc que nous pourrons communiquer à nos collègues ce que nous avons appris lors de ce colloque et que ces connaissances trouveront des applications utiles.

DEUXIÈME PARTIE

LES PROGRÈS BIOTECHNOLOGIQUES RÉCENTS

LES RÉPERCUSSIONS DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

UTILISATION DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE POUR ÉTUDIER LA FONCTION CÉRÉBRALE

M. CHRÉTIEN, M.D.
C. LAZURE, Ph.D.
N.G. SEIDAH, Ph.D.

Institut de recherches cliniques de Montréal

RÉSUMÉ

On m'a demandé de vous présenter un aperçu des répercussions de la biologie moléculaire sur le diagnostic et le traitement des maladies psychiatriques.

Il s'agit d'une tâche monumentale et il est peut-être prématuré d'en parler. J'essaierai de vous démontrer qu'on peut espérer que les progrès de la biotechnologie puissent au moins nous aider à comprendre certains mécanismes du cerveau. Cela ne nous donnera pas nécessairement de nouveaux outils diagnostiques et de nouveaux médicaments demain matin, la semaine prochaine, le mois prochain ou même l'année prochaine.

Cela nous permettra toutefois de découvrir certaines structures des constituants de base des cellules cérébrales : les membranes et les interactions lipides-protéines dans ces membranes, les transports axonaux, les systèmes enzymatiques responsables de la maturation des neuropeptides, l'expression génétique des protéines cérébrales, les signaux de reconnaissance de la croissance des processus nerveux, la mémorisation de toute l'information par le cerveau et la possibilité d'y avoir accès à tout moment (du moins lorsqu'on ne souffre pas de perte de mémoire!!!).

La connaissance des propriétés chimiques des éléments de base du cerveau devrait nous aider à mieux comprendre les nombreuses interactions auxquelles participent ces molécules dans les billions de connexions que renferme le cerveau des mammifères.

L'utilisation de la biologie moléculaire dans l'étude de la fonction cérébrale a réellement commencé dans les années 60 avec la caractérisation des voies biosynthétiques des neurotransmetteurs classiques découverts dans les années 40 et dans les années 50. On parlait alors d'un peu plus de 10 neurotransmetteurs disséminés dans tout le cerveau. À la fin des années 60, ce fut l'âge d'or des neuropeptides avec la description de la structure chimique du TRF, du LH-RF et de la somatostatine. Puis ont suivi la substance P, la neurotensine, le VIP, la CCK, etc... L'excitation a atteint son paroxysme avec la découverte des enképhalines et des endorphines. Nous avons eu la chance de participer activement aux travaux dans ce domaine qui évolue encore à une vitesse vertigineuse. Nous avons surtout participé à la description des voies biosynthétiques de ces neuropeptides et à l'élucidation de la structure chimique de la bêta-endorphine humaine.

Introduction générale

Au cours des dernières années, beaucoup de travaux ont porté sur l'étude des interactions moléculaires qui jouent dans la synthèse et la séparation des protéines sécrétoires. L'élaboration de techniques pour isoler des mRNA spécifiques et l'utilisation de systèmes acellulaires de synthèse des protéines ont stimulé l'étude des principaux produits de translation et de leur transformation. Dans les pages qui vont suivre, nous allons présenter les interactions moléculaires qui jouent dans le processus sécrétoire, et nous résumerons les connaissances actuelles concernant la maturation de la pro-opiomélanocortine humaine en β-endorphine, en ACTH et en MSH (Chrétien et coll., 1979a; Chrétien et coll., 1979b) et un nouveau fragment à l'extrémité N-terminale qui constitue un des principaux produits de sécrétion (Seidah, Chrétien 1981a; Seidah et coll., 1981d). Nous appliquerons ensuite ce type de maturation à d'autres modèles de pro-hormones et de pro-peptides de façon à prédire les produits de sécrétion qu'on devrait obtenir. Nous conclurons que ce type de maturation avait été prévu en 1967 lorsque nous avons présenté l'hypothèse de la pro-hormone à l'aide du modèle de la β-lipotropine (Chrétien, Li, 1967).

Biosynthèse et séparation des pro-hormones

La biosynthèse d'une protéine sécrétoire, comme toute protéine dans la cellule, débute dans le cytosol par la formation d'un complexe entre la ribosome, le mRNA, le tRNA initiateur et un groupe de facteurs protéiques (Weissbach, 1979). La synthèse de la protéine progresse jusqu'à ce que la chaîne ait environ 60 ou 70 acides aminés. Puis, le peptide-signal qui provient de la grosse sous-unité ribosomique provoque la formation d'un lien entre la sous-unité 60S du ribosome et la membrane du réticulum endoplasmique. Le mécanisme exact par lequel le peptide-signal provoque la liaison du ribosome à la membrane et le transport de la chaîne polypeptidique naissante à travers la membrane est inconnu. Toutefois, Blobel et Dobberstein (1975) ont été les premiers à proposer que l'interaction entre le peptide-signal et la membrane fait que certains récepteurs protéiques de la membrane s'associent pour former un tunnel à travers la membrane. La liaison de la grosse sous-unité ribosomique à la membrane stabilise davantage ce tunnel. La chaîne peptidique nouvellement formée s'introduit alors dans le tunnel et traverse la membrane par la seule force du mécanisme de translation. Lorsque débute le transport de la chaîne naissante, le peptide-signal est enlevé par une endopeptidase appelée signal peptidase.

L'étude de la structure primaire du peptide-signal de différentes pré-proprotéines dans la figure 1 révèle certaines caractéristiques communes : le peptide-signal se compose de 15 à 30 acides aminés et se caractérise par une région riche en acides aminés hydrophobes (encadrés dans la figure 1) suivie d'une région renfermant de petits acides aminés neutres. Le rôle du peptide-signal est clair : lier le ribosome à la membrane du réticulum endoplasmique et amorcer le transport de la chaîne polypeptidique naissante dans la membrane par l'entremise du récepteur SRP et du complexe SRP-peptide-signal.

Le clivage du peptide-signal qui se produit au cours de la translation se fait par une endopeptidase située sur la face luminale de la membrane du réticulum endoplasmique. On a isolé un enzyme de la bactérie Escherichia coli (Zwizinski, Wickner, 1980) et le poids moléculaire de cette protéine était de 39 000 daltons. L'enzyme bactérien n'a pas besoin d'un facteur soluble pour être actif. L'enzyme eucaryote n'a pas encore été caractérisé mais on l'a solubilisé dans le détergent et on a pu ainsi préserver son activité et sa spécificité (Jackson, Blobel, 1980). L'enzyme n'est pas très spécifique. L'examen de la structure primaire des pré-protéines au niveau de la coupure enzymatique ne révèle pas une séquence commune d'acides aminés. Toutefois, on trouve toujours des acides aminés neutres ou hydrophobes pourvus de courtes chaînes latérales à l'extrémité carboxylique du site (Figure 1). On peut imaginer un signal-peptidase spécifique à chaque pré-protéine ou à un tissu. Toutefois, une hydrolyse du peptide-signal et la séparation des protéines de diverses sources à l'aide de systèmes acellulaires de synthèse des protéines auxquelles on a ajouté des membranes microsomiques de pancréas de chien ou de tumeurs ascitiques ont permis d'écarter cette possibilité (Bielinska et coll., 1978; Blobel, Dobberstein, 1975; Lingappa et coll., 1977; Lingappa et coll., 1978a; Lingappa et coll., 1978b).

Modification des pro-peptides neuraux et hormonaux après la translation

Au cours de sa biosynthèse et de son transport par la suite dans l'appareil de Golgi, la protéine sécrétoire est soumise à différentes modifications dont la N-glycosylation et la O-glycosylation, la protéolyse et différentes modifications chimiques des résidus d'acides aminés comme l'acétylation, l'amination et l'hydroxylation. Au cours des dernières années, on a accordé beaucoup d'attention aux mécanismes en jeu dans la glycosylation des protéines sécrétoires (gonadotrophine chorionique humaine) (Bielinska, Boime, 1978; Hussa, 1980) et des protéines virales (protéine G du virus de la stomatite vésiculeuse) (Kornfeld et coll., 1978; Li et coll., 1978; Rothman, Lodish, 1977; Tabas, Kornfeld, 1978).

La maturation des protéines sécrétoires s'accompagne souvent d'une protéolyse du précurseur pour donner des substances actives. L'examen de la structure primaire des pro-hormones et des pro-protéines dans le tableau 1 indique que le mécanisme général de leur transformation en substances actives comprend une hydrolyse de la chaîne protéique à des endroits de la séquence renfermant des paires de résidus d'acides aminés basiques.

Cette caractéristique structurale s'est avérée tout d'abord dans le modèle de β-LPH proposé par Chrétien et Li (1967) et il y a eu confirmation lorsqu'on a élucidé la structure de la pro-insuline en 1968 (Chance et coll., 1968) (Figure 2). Deux protéases liées aux membranes semblent agir dans ce mécanisme : 1) une endopeptidase semblable à la trypsine hydrolyse spécifiquement la chaîne polypeptidique à l'extrémité carboxylique de la paire de résidus dibasiques et 2) une exopeptidase semblable à la carboxypeptidase B enlève ensuite les acides aminés basiques. Mais ce

ne sont pas toutes les paires d'acides aminés basiques qui sont hydrolysées. On a décrit une protéase très spécifique pour les paires d'acides aminés basiques dans l'hypophyse (Austen, 1981). L'enzyme est associé aux fractions subcellulaires renfermant les granules sécrétoires, ce qui indique que la protéolyse se produit à la fin du processus de sécrétion. Des études portant sur la maturation de la pro-insuline (Steiner et coll., 1974) et de l'hormone pro-parathyroïdienne (MacGregor et coll., 1976) ont montré que l'hydrolyse de ces pro-hormones débute dans l'appareil de Golgi (Kemper, 1984).

On a décrit beaucoup d'autres enzymes ayant une activité semblable à la trypsine ou à la chymotrypsine et qui hydrolysent les pro-protéines en fragments présentant une activité biologique. Toutefois, on n'a jamais étudié la structure des fragments et il est possible qu'un fragment non déterminé renferme en partie ou en totalité le peptide ayant une activité biologique. De plus amples recherches devront être faites sur les enzymes de maturation des pro-hormones. Nous pourrions peut-être être en présence de nouveaux enzymes protéolytiques, ayant une activité différente et plus spécifique que les enzymes similaires à la trypsine et à la carboxypeptidase B que la plupart des auteurs ont décrits.

Les chaînes polypeptidiques, au cours de leur biosynthèse et de leur transport intracellulaire, peuvent subir des modifications, comme la formation de ponts disulfures, l'acétylation, l'amination, l'hydroxylation des résidus de proline et de lysine et la formation d'un résidu pyroglutamique en position N-terminale. Certaines de ces modifications se produisent au début de la biosynthèse de la protéine (par exemple hydroxylation du collagène). D'autres ne se produisent que plus tard dans l'appareil de Golgi ou dans les granules sécrétoires après la transformation de la pro-protéine par les enzymes de maturation (par exemple acétylation de l'α-MSH). Ces modifications aident la molécule à adopter une structure secondaire donnée et peuvent jouer un rôle dans l'interaction de la molécule avec son récepteur.

Pro-opiomélanocortine

1. Première démonstration de la biosynthèse de la β-LPH, de la γ-LPH et de la β-endorphine dans l'hypophyse de boeuf

Entre 1974 et 1976, nous avons montré de façon non équivoque qu'il y a biosynthèse de la β-LPH et de la γ-LPH dans l'hypophyse de boeuf. Peu après l'isolation et la caractérisation de la β-endorphine de mouton et de la β-endorphine humaine (Chrétien et coll., 1976; Chrétien et coll., 1977), nous avons utilisé de la β-endorphine de mouton très purifiée comme marqueur pour identifier le produit biosynthétique radioactif. Des tranches d'hypophyse de boeuf et des cellules isolées du lobe intermédiaire incorporent de la méthionine, de la leucine et de la lysine radioactives dans des substances ayant des propriétés identiques à celles de la β-endorphine (Chrétien et coll., 1977; Chrétien et coll., 1978a; Chrétien et coll., 1978b; Chrétien et coll., 1979a; Chrétien et coll., 1979b; Crine et coll., 1977; Seidah et coll., 1979).

La substance extraite de l'hypophyse de boeuf renferme un peptide ayant la même mobilité que la β-endorphine. En établissant la séquence de cette substance, on observe que la radioactivité est située seulement en position 5 de la méthionine. Ces résultats prouvent que le matériel radioactif est de la β-endorphine pure. Les mêmes méthodes de caractérisation ont été utilisées plus tard pour l'identification de la β-LPH, de la γ-LPH, de l'ACTH, de l'α-MSH et de la β-endorphine chez le rat (Seidah et coll., 1978).

On peut écarter la possibilité que la β-endorphine soit produite par suite de la dégradation de la β-lipotropine au cours du processus d'isolation, car Chrétien et Gilardeau (1970) ont montré que la β-lipotropine n'est pas dégradée chimiquement ou enzymatiquement au cours du processus d'isolation. De plus, St-Pierre et coll., (1976) ont effectué des études de dichroïsme circulaire qui montrent que la β-lipotropine est très stable dans une large gamme de pH et de températures. Trois raisons permettent d'exclure la possibilité que la β-endorphine provienne d'une activité hydrolytique de type trypsine libérée de l'homogénat de cellules au cours de l'incubation : 1) les protéines sont marquées de façon linéaire avec le temps, ce qui indique qu'il se produit peu de lyse des cellules de l'hypophyse; 2) il y avait un inhibiteur de la trypsine dans le milieu α-MHS d'incubation et; 3) un extrait hypophysaire brut a été utilisé comme vecteur et pouvait servir de substrat à toute activité enzymatique qui aurait pu être présente.

2. Biosynthèse de l'ACTH et des peptides apparentés

La structure de l'ACTH et celle de l'α-MSH sont connues depuis près de quinze ans mais les similitudes de structure entre les deux molécules en rapport avec leur biosynthèse n'ont pas attiré l'attention jusqu'à la publication de deux autres observations : 1) il y a des formes d'ACTH de poids moléculaire élevé (Coslovsky, Yalow, 1974; Lowry et coll., 1977; Orth et coll., 1970; Orth et coll., 1973; Yalow et coll., 1971) et 2) le CLIP est présent dans le lobe intermédiaire (Scott et coll., 1972; Scott et coll., 1974). Les expériences in vitro les plus importantes ont été réalisées vers le milieu des années 70 et utilisaient simultanément deux méthodes expérimentales (Eipper et Mains, 1975, 1977, 1978a, 1978b); Eipper et coll., 1976; Mains et Eipper 1975, 1976; Roberts et Herbert, 1977a, 1977b; et Roberts et coll., 1978, 1979.) Les études ont confirmé l'hypothèse que l'ACTH est biosynthétisée sous forme d'un précurseur de poids moléculaire élevé (28 000-31 000) qui est transformé par la suite en molécules de poids moléculaire de 13 000 et de 4500. Nakanishi et coll. (1976, 1977a, 1977b, 1979) de même que Jones et coll. (1977) ont confirmé la présence d'un précurseur de poids moléculaire élevé à l'aide de mRNA provenant d'hypophyses de boeuf.

On a montré récemment par des expériences de marquage court suivi d'une "chasse" (pulse-chase) la transformation d'une molécule en l'autre dans le lobe intermédiaire du rat (Crine et coll., 1979) et dans les tumeurs AT-20 de la souris (Mains, Eipper, 1978).

3. La β-LPH et l'ACTH proviennent du même précurseur

On sait depuis plus de dix ans que la β-MSH et l'ACTH sont soumis au même contrôle physiologique et que leur concentration augmente simultanément dans certains états pathologiques (Berson, Yalow, 1968). Il était logique de penser que les deux molécules viennent de la même cellule.

Phifer et coll. (1974) ont utilisé la coloration à l'immunoperoxydase à l'aide d'anti-ACTH$^{17-39}$, d'anti-α-MSH et d'anti-β-MSH pour montrer que toutes ces molécules sont présentes dans ce qu'on appelle les corticotrophes, ce qu'avaient déjà envisagé Dessy et coll. (1973) de même que Furth et coll. (1975), qui ont décrit les cellules contenant la β-LPH. Plus récemment, en collaboration avec Pelletier et coll., nous avons réussi à identifier la β-LPH dans des cellules à ACTH d'hypophyses humaines ainsi que dans les hypophyses de plusieurs autres espèces. Notre antisérum (Desranleau et coll., 1972) était dirigé contre la partie N-terminale de la β-LPH et ne présentait pas de réaction croisée avec la β-MSH. Enfin, d'autres groupes ont confirmé le fait que la β-endorphine se trouve dans les mêmes cellules (Martin et coll., 1979; Weiber et coll., 1978).

On connaissait ces faits depuis plusieurs années mais ce n'est qu'à partir de 1976 qu'on a étudié la réaction croisée entre les formes d'ACTH de poids moléculaire élevé et un antisérum dirigé contre la bêta-MSH, la bêta-LPH ou la bêta-endorphine. Nous n'avons pas pu le faire directement avec la méthode que nous avions utilisée pour élucider le processus de maturation de la bêta-LPH car cette méthode visait principalement à caractériser chimiquement les produits de sécrétion, et la concentration du précurseur commun était trop faible. Nous avons toutefois été en mesure de montrer que les tumeurs qui produisent de l'ACTH (AtT-20 et MtT-F4) renferment également de la bêta-LPH et de la bêta-endorphine (Bourassa et coll., 1978; Scherrer et coll., 1978), ce qui montre encore l'analogie entre les substances sécrétées par ces tumeurs et celles de l'hypophyse normale.

Lowry et coll., (1976) ont été les premiers à montrer que l'ACTH et la LPH font partie de la même molécule. Mains et coll. (1977) de même que Roberts et Herbert (1977a, 1977b) ont confirmé presque simultanément, à l'aide du dosage radio-immunologique de Lowry (1976), que l'ACTH et la LPH pouvaient être des parties d'un même précurseur. Rubinstein et coll. (1978) ont pu purifier une petite quantité du précurseur commun à partir d'hypophyses de rat. Crine et coll. (1978) ont été les premiers à illustrer la maturation du précurseur au cours d'expériences de pulse-chase alors que Nakanishi et coll. (1976, 1977a, 1977b, 1979) et Roberts et coll. (1979) ont pu apporter une preuve finale par une analyse de la séquence d'un cDNA cloné. On a également trouvé le même précurseur dans une tumeur ectopique humaine sécrétant de l'ACTH (Bertagna et coll., 1978) et dans des hypophyses de grenouille (Pezalla et coll., 1978) et de crapaud (Loh, 1979).

Ce précurseur commun a d'abord été appelé "précurseur-31K" (Eipper, Mains, 1975, 1977, 1978a, 1978b; Mains, Eipper, 1976) ou "précurseur de l'ACTH, de la LPH et de la bêta-endorphine" (Mains, Eipper, 1977; Robert, Herbert, 1977a, 1977b) et "pro-opiocortine" (Rubinstein et coll., 1978).

Nous étions d'avis que cette dernière façon de nommer le précurseur laissait à désirer et nous l'avons rebaptisé pro-opiomélanocortine, un nom qui tient compte des trois activités biologiques principales de ses constituants sécrétoires (Chrétien et coll., 1979a).

Tout en continuant nos travaux sur la biosynthèse de la β-LPH et de ses peptides apparentés, nous nous sommes également intéressés au produit final évidemment important, l'ACTH. Ceux dont les travaux portaient sur la biosynthèse de l'ACTH ont ajouté la β-LPH à leur modèle. Cette section de notre exposé portera surtout sur des expériences de marquage in vitro qui montrent la maturation du précurseur au cours d'expériences de pulse-chase.

Il faut satisfaire à un certain nombre de critères avant d'établir hors de tout doute l'existence d'un précurseur de la biosynthèse d'une hormone peptidique ou d'une protéine sécrétée (voir Tager et coll., 1975 pour des critères semblables).

1. Les expériences de marquage court et de pulse-chase sont essentielles pour établir les rapports précurseur-produit entre les formes de protéines de poids moléculaire élevé et les formes de faible poids moléculaire.

2. Des expériences d'immunoprécipitation à l'aide d'anticorps bien caractérisés dirigés contre l'hormone doivent précipiter autant la forme de poids moléculaire élevé que celle de poids moléculaire faible. Toutefois, il peut arriver que le précurseur de poids moléculaire élevé ne soit pas reconnu par l'anticorps dirigé contre la molécule de faible poids moléculaire.

3. L'établissement de la structure primaire d'un précurseur peptidique par le moyen d'une séparation en deux dimensions et à haute résolution ou par l'HPLC des fragments obtenus par une hydrolyse à la trypsine doit prouver l'existence, à l'intérieur de la plus grosse molécule, de peptides caractérisant l'hormone active et d'autres fragments.

4. Une analyse de la séquence du précurseur hypothétique, soit directement soit par le moyen de sa séquence de nucléotides, doit révéler l'existence d'un autre peptide lié à l'hormone de façon covalente.

L'un ou l'autre de ces résultats pris séparément nous fournit une preuve de l'existence d'un précurseur pour une hormone donnée mais la preuve concluante ne peut être obtenue que par analyse attentive de la structure du précurseur hypothétique.

Expression du gène de la POMC chez l'humain

On peut étudier l'expression du gène de la POMC chez l'humain en isolant les produits finals. Nous avons déjà caractérisé la bêta-endorphine humaine (Dragon et coll., 1977) et sa séquence est présentée dans la

figure 3. Les résultats obtenus par Li et coll. (1977) concordent avec les nôtres. On a terminé récemment la séquence de la α-LPH humaine (Seidah et coll., 1982).

On connaît la structure de l'ACTH humaine depuis de nombreuses années et tous les chercheurs dans le domaine s'entendent sur la séquence.

Jusqu'en 1980, plus de la moitié de la molécule de POMC humaine n'était pas connue, y compris le groupement prosthétique de l'extrémité N-terminale qui compterait plus de 100 résidus. Nous avons récemment isolé les principaux produits de sécrétion de cette région de l'extrémité N-terminale.

Le lobe antérieur de l'hypophyse humaine libère en grande quantité une glycoprotéine de 12 kilodaltons qui correspond aux 76 premiers acides aminés de la molécule. Elle présente deux sites de glycosylation, la thréonine n° 45 et l'asparagine n° 65. Elle renferme deux ponts disulfures, Cys 2-8 et Cys 20-24.

Alors que ce travail était en cours, Chang et coll. (1980) ont publié la séquence partielle de l'ADN génomique de la POMC humaine. Ces résultats portent à conclure qu'il doit y avoir un peptide entre les 76 premiers acides aminés de l'extrémité N-terminale et la molécule d'ACTH.

La séquence de l'ADN génomique permettait de prédire un peptide de 109 acides aminés précédant la séquence de l'ACTH et de la α-lipotropine (Chang et coll., 1980). On a donc posé comme hypothèse (Seidah, Chrétien, 1981a; Seidah et coll., 1981d) que la paire de résidus basiques Lys_{77}-Arg_{78}, identifiée grâce à l'établissement de la séquence de l'ADN (Chang et coll., 1980), est hydrolysée au cours de la maturation de la pro-opiomélanocortine in vivo. Par conséquent, cette hydrolyse devrait également générer un "fragment manquant" de 31 acides aminés en position 79-109 (Chang et coll., 1980; Seidah, Chrétien, 1981a; Seidah et coll., 1981d).

Notre groupe a isolé et établi la séquence de ce peptide à partir d'extraits d'hypophyse humaine (Seidah et coll., 1981c). On a trouvé que la séquence prédite de l'ADN est fidèlement reproduite dans le peptide mais que le peptide isolé (nommé HJP pour "human joining peptide") est dépourvu d'un résidu Gly en position C-terminale (Chang et coll., 1980). On a montré que le peptide de liaison isolé (HJP), qui comporte 30 résidus d'acides aminés, est aminé au niveau du résidu d'acide glutamique en position C-terminale.

Le peptide, par la composition et la séquence de ses 30 acides aminés, est identique à celui prévu d'après la séquence des nucléotides (Chang et coll., 1980; Cochet et coll., 1982). Takanashi et coll., (1981) de même que Cochet et coll., (1982) ont publié la séquence complète des 76 acides aminés du fragment glycosylé N-terminal (nommé HNT) de la POMC humaine et la séquence de l'ADN concorde parfaitement avec la séquence protéique que nous avons établie. Voici donc, dans la figure 4, un modèle général de maturation qui tient compte de nos résultats et des peptides qui ont été

isolés auparavant (Benjannet et coll., 1980; Chrétien et coll., 1979a; Larivière et coll., 1981; Seidah, Chrétien, 1981a; Seidah et coll., 1980; Seidah et coll., 1981d;) ainsi que les résultats d'expériences de pulse-chase (Chrétien et coll., 1979a; Crine et coll., 1980a; Crine et coll., 1980b; Mains, Eipper, 1979; Phillips et coll., 1981).

De plus, découlant du modèle à la figure 4, le système enzymatique (un ou plusieurs enzymes) responsable de la génération de tous les peptides de la POMC, est très sélectif étant donné qu'il hydrolyse de façon préférentielle la paire de résidus d'acides aminés basiques Lys-Arg (Seidah, Chrétien, 1981a; Seidah et coll., 1981d). L'isolation et la caractérisation du segment HJP renforce la plausibilité de cette observation car ce segment ne peut s'obtenir que par une hydrolyse au niveau des liens Lys_{77}-Arg_{78} et Lys_{110}-Arg_{111} (Chang et coll., 1980) suivie d'une hydrolyse de la paire Lys-Arg en position C-terminale par un enzyme du type carboxypeptidase-B (Chrétien et coll., 1979a; Steiner et coll., 1980).

Beaucoup de recherches restent encore à faire avant de pouvoir définir de façon précise le mécanisme de maturation et les fonctions biologiques des divers segments de ce précurseur pluripotent qu'est la POMC.

Transformation d'autres précurseurs : utilisation du modèle de la pro-opiomélanocortine pour prédire les produits de sécrétion

Avec les progrès obtenus dans l'analyse de la structure de l'ADN, on peut déterminer la séquence complète d'un précurseur soit à l'aide d'une transcription de cDNA du mRNA ou d'après l'ADN génomique. De nombreux exemples publiés récemment témoignent de la puissance analytique de cette approche. On peut observer dans ces études qu'il y a une paire d'acides aminés basiques dans la plupart des sites d'hydrolyse (tableau I). Nous avons d'abord observé cette règle "magique" dans le modèle de la β/γ-LPH proposé en 1967 (Chrétien, Li, 1967) puis avec la pro-insuline en 1968 (Figure 2) (Chance et coll., 1968).

1. Pro-enképhaline

Si on applique cette règle à la structure de la pro-enképhaline qui a été publiée récemment (Comb et coll., 1982), on peut prédire que ce gène pluripotent peut donner naissance à plusieurs enképhalines. Comme on peut le voir dans la figure 5, si l'on suppose que la coupure se fait au niveau de la paire Lys-Arg comme dans la maturation de la POMC, ce gène devrait donner naissance à une molécule de Met-enképhaline et à une molécule de Leu-enképhaline et à cinq autres enképhalines de poids moléculaire plus élevé renfermant de 8 à 48 acides aminés. S'il y a hydrolyse au niveau d'autres paires d'acides aminés, il pourrait y avoir production de beaucoup d'autres enképhalines, dont 4 molécules de Met-enképhaline, une molécule de Leu-enképhaline et deux autres molécules de Met-enképhaline comprenant chacune sept à huit acides aminés. Seules des expériences de pulse-chase ou des études de purification nous permettront d'en apprendre davantage. Toutefois, tous les peptides décrits dans la figure 5 peuvent être sécrétés comme tels.

2. Pro-somatostatine

Jetons maintenant un coup d'oeil aux autres modèles dans le tableau I. La première somatostatine, qui a été isolée et caractérisée par Brazeau et coll., (1973), est formée de 14 acides aminés. Jusqu'à maintenant, seuls Pradayrol et coll., (1980) en ont trouvé une autre de 28 acides aminés. La sécrétion de cette plus grosse molécule de somatostatine indique une hydrolyse au niveau d'un résidu arginyle.

3. Pro-insuline

Dans la pro-insuline (tableau I et figure 2), il y a libération du peptide-C dont on ne connaît pas encore le rôle biologique.

4. Pro-parathormone

Le modèle de la PTH (tableau I) (MacGregor et coll., 1976) (voir également Kemper, 1984) est le plus simple de tous car le constituant actif est situé en position C-terminale et le pro-segment est très court (5 acides aminés).

5. Pro-vasopressine

On a également établi récemment la séquence du précurseur de la vasopressine (Land et coll., 1982). Fait intéressant à souligner, un glycopeptide que nous avons isolé récemment (Seidah et coll., 1981b) et que nous avons proposé comme faisant partie du précurseur de la vasopressine, est le fragment C-terminal du précurseur qui est constitué de la vasopressine à l'extrémité C-terminale et de la neurophysine au centre (tableau 1).

6. Pro-calcitonine

Enfin, le modèle de la calcitonine (tableau I) est plus courant : la calcitonine au milieu est entourée de paires Lys-Arg et présente à l'extrémité carboxylique un fragment dont le rôle biologique est inconnu. De plus, le gène de la calcitonine s'exprime dans le cerveau mais donne naissance à un ensemble de sous-produits différents, dont l'un, le CGRP, pourrait avoir un rôle biologique (Rosenfeld et coll., 1983).

Conclusion

La connaissance de la chimie des pro-hormones permet d'étudier leur processus de maturation au cours de leur transport du réticulum endoplasmique aux granules sécrétoires. Mais ce qu'il y a de plus important, c'est qu'il est maintenant possible de prévoir la biosynthèse de nouveaux peptides dont les méthodes d'isolation courante qui étaient jusqu'à maintenant les seules disponibles ne nous permettaient pas de soupçonner l'existence.

TABLEAU I. SÉQUENCE DES ACIDES AMINÉS AU NIVEAU DES PRINCIPAUX SITES DE CLIVAGE DANS LES PRÉCURSEURS PROTÉIQUES

Pro-opiomélanocortine (P.M. 29 000)

NH_2 (76 AA)———RR..(12 AA)...KR ...(31 AA)...KR..———(39 AA).....KR(56 A———KR.....(31 AA).....COOH

N-terminale | Peptide de liaison | ACTH | γ-LPH | β-endorphine

Pré-pro-enképhaline (P.M. 55 000)

NH_2 .....(97 AA).....KR[■■■]KR[■■■]KK.....(20 AA).....KR[■■■]KK.....(41 AA).....KR[■■■]RGLKR....

...(12 AA)...KR[■■■]RR...(11 AA)...KR[□□□]KR.....(22 AA).....KR[■■■]RF-COOH

Pré-pro-somatostatine (P.M. 12 500)

NH_2 .....(92 AA).....R...(12 AA)...RK....(14 AA)....COOH

Somatostatine 1-14

Pro-insuline (P.M. 9 000)

NH_2 ...(30 AA) ....RR.....(31 AA) .....KR..(21 AA)...COOH

Chaîne-β | Peptide-C | Chaîne-α

Pré-pro-rénine (P.M. 38 000)

NH_2 ....(61 AA).....KR.....(287 AA).....RR.....(46 AA).....COOH

Chaîne-α | Chaîne-β

Pro-parathormone (P.M. 10 000)

NH_2 .....(5 AA).....KR.....(84 AA).....COOH

PTH

Pro-glucagon (P.M. 11 000)

NH_2 ...(14 AA)...KR.....(29 AA).....KR..(5 AA)..KR.....(31 AA)....RRE

glucagon | apparenté au glucagon

Pro-vasopressine (P.M. 17 000)

NH_2 ....(10 AA).....KR.....(92 AA) .....RRVR.....(39 AA).....COOH

Vasopressine | Neurophysine | CPP

Pro-calcitonine (P.M. 12 500)

NH_2 .....(59 AA).....KR.....(32 AA).....GKKR...(16 AA)...COOH

Calcitonine

LÉGENDE

E Acide glutamique
F Phénylalanine
G Glycine
K Lysine
L Leucine
R Arginine
V Valine

■■■ Met-enképhaline

□□□ Leu-enképhaline

——— MSH

FIGURE 1

FIGURE 2

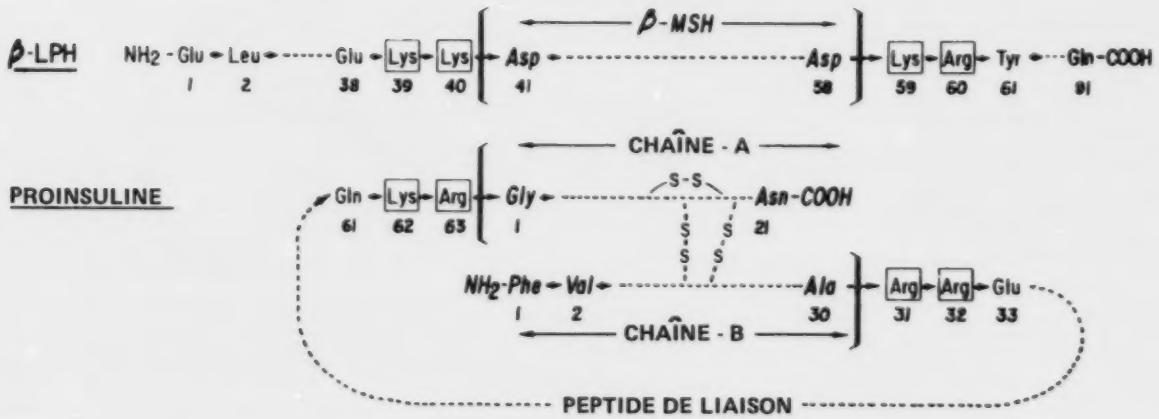


FIGURE 3

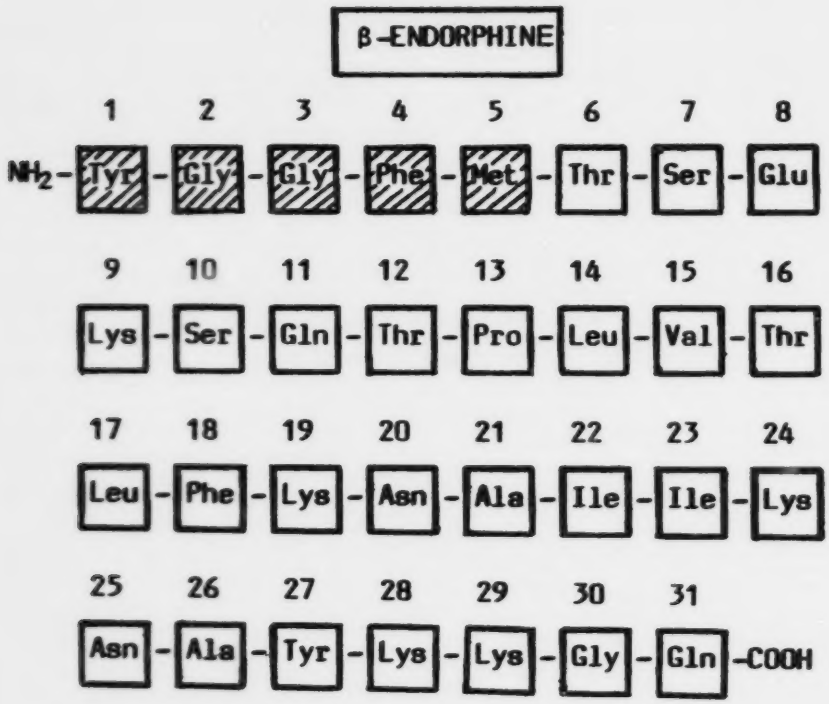


FIGURE 4

PRO-OPIOMÉLANOCORTINE HYPOPHYSAIRE HUMAINE ET SES PRODUITS DE MATURATION CONNUS

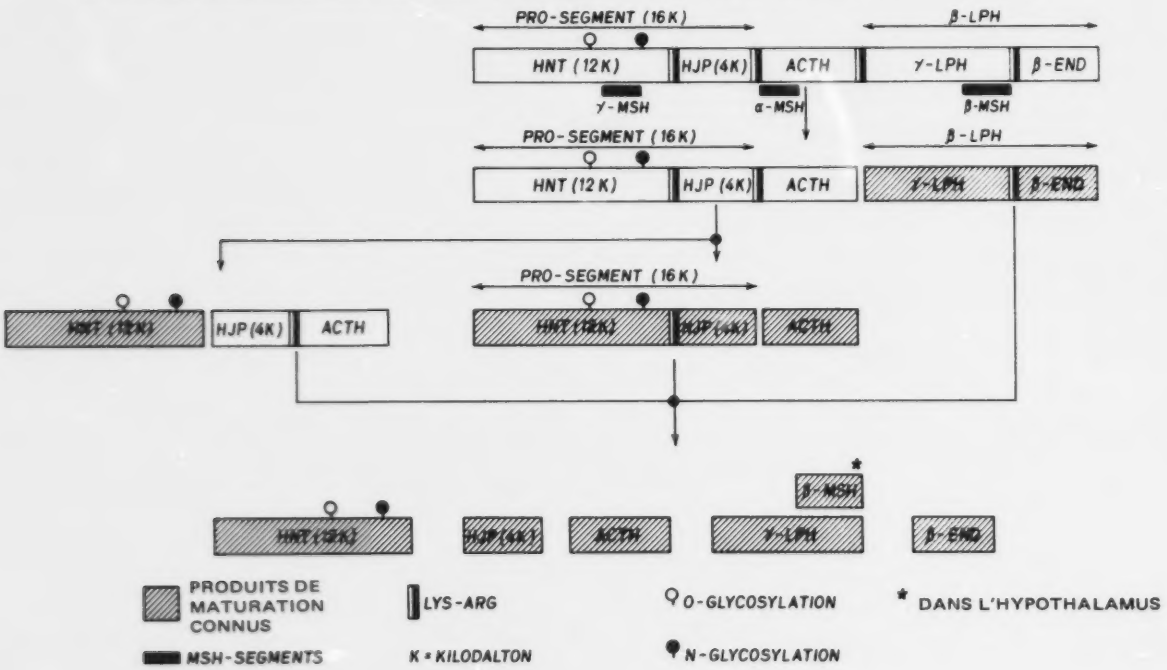
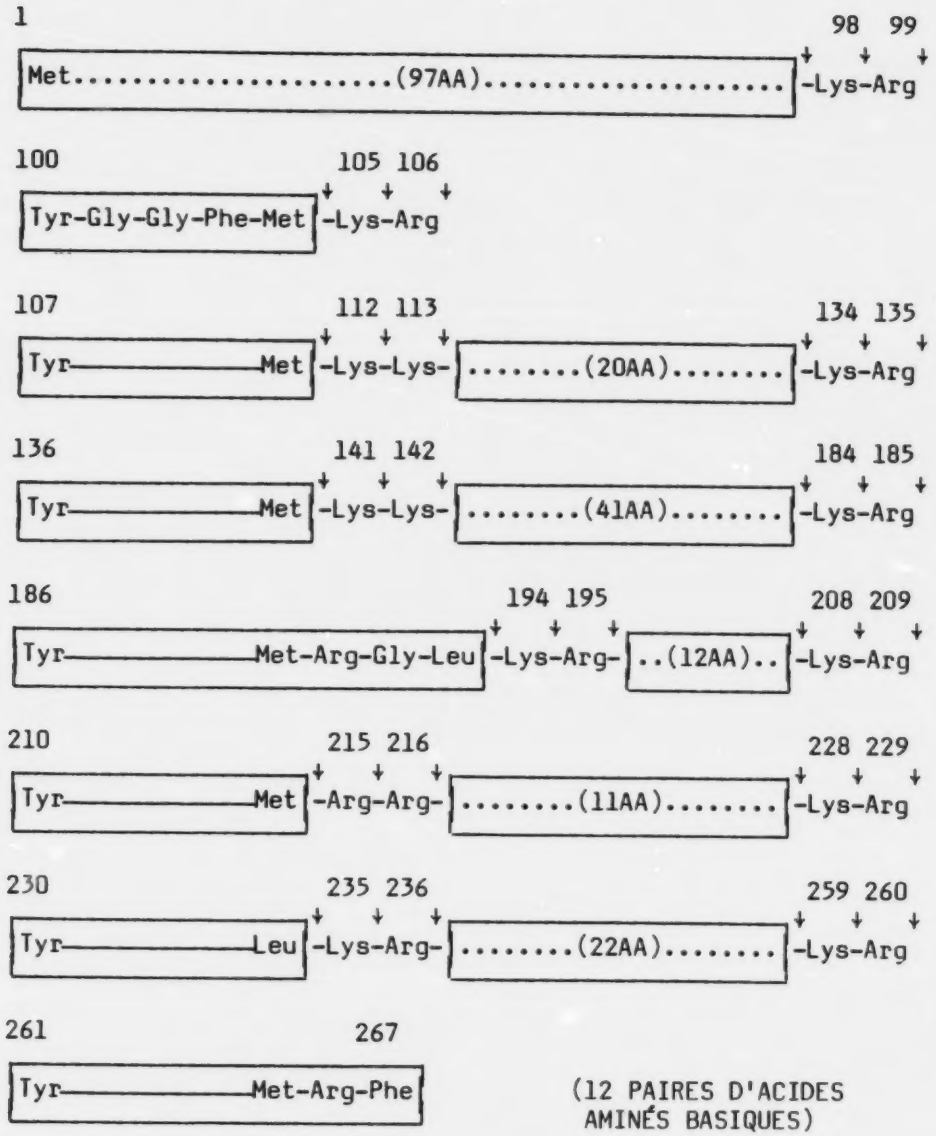


FIGURE 5

PRÉ-PRO-ENKÉPHALINE HUMAINE



COMB ET HERBERT (NATURE 295:663, 1982)

LÉGENDES DES FIGURES

Fig. 1. Séquence des acides aminés du "peptide-signal" de certaines protéines sécrétoires.

Fig. 2. Séquences des acides aminés de la β-LPH et de la pro-insuline au niveau de leur site d'hydrolyse enzymatique.

Fig. 3. Séquence de la β-endorphine humaine.

Fig. 4. Modèle général de la maturation de la molécule de POMC humaine. Les zones hachurées représentent les peptides qui ont été isolés d'hypophyses humaines et complètement caractérisés. Le poids moléculaire du peptide humain glycolisé de 76 acides aminés en position N-terminale (HNT) et celui du peptide de liaison (HJP) de la POMC humaine isolée sont donnés entre parenthèses et sont de 12 et de 4 kilodaltons (K) respectivement. Les sites de glycosylation du HNT sont situés au niveau de Thr_{45} et de Asn_{65}. On a mis en relief l'hydrolyse qui se produit exclusivement au niveau de la paire de résidus basiques Lys-Arg ainsi que l'emplacement des trois segments MSH dans la molécule de POMC. Il est possible qu'il y ait production d'un peptide HJP rattaché à un fragment de HNT ou de ACTH, car on ne peut isoler qu'une petite quantité de HJP.

Fig. 5. Séquence complète de la pré-pro-enképhaline, déterminée d'après la structure du cDNA par Comb et coll., (1982). On donne les sites possibles d'hydrolyse et une description des produits finals. Si l'hydrolyse n'a lieu qu'au niveau de la paire de Lys-Arg, la pro-molécule donnera une molécule de Met-enképhaline, une molécule de Leu-enképhaline, une molécule de Met-enképhaline de 27 résidus (acides aminés 107 à 133), une molécule de Met-enképhaline de 48 résidus (acides aminés 136 à 183), une molécule de Met-enképhaline de 8 résidus (acides aminés 186 à 193), une molécule de Met-enképhaline de 18 résidus (acides aminés 210 à 228), une molécule de Met-enképhaline de 7 résidus (acides aminés 261 à 267), trois peptides non apparentés à l'enképhaline, un de 97 résidus (moins le peptide-signal), un de 12 résidus (acides aminés 196 à 207) et un de 22 résidus (acides aminés 237 à 258). Si les autres paires sont hydrolysées, le schéma de sécrétion devient plus simple. On obtient une molécule de Leu-enképhaline, trois types de Met-enképhaline, quatre molécules de Met-enképhaline normale, une de sept acides aminés et une autre de 8 acides aminés.

RÉFÉRENCES

Austen, B.M. (1981) Isolation from pituitary granules and properties of a protease specific for consecutive basic residues. In: Peptides, Synthesis - Structure - Function, (D.H. Rich & E. Gross, eds.) Pierce Chemical Co., Rockford, Ill. pp. 493-496.

Benjannet, S., Seidah, N.G., Routhier, R. et Chrétien, M. (1980) A novel human pituitary peptide containing the γ-MSH sequence. Nature 285:415-416.

Berson, S.A. et Yalow, R.S. (1968) Peptide hormones in plasma. Harvey Lectures 62:107-163.

Bertagna, X., Nicholson, W.E., Sorenson, G.D., Pettengill, O.S., Mount, C.D. et Orth, D. (1978) Corticotropin, lipotropin, and β-endorphin production by a human non pituitary tumor in culture: Evidence for a common precursor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75:5160-5164.

Bielinska, M. et Boime, I. (1979) Glycosylation of human chorionic gonadotropin in mRNA-dependent cell-free extracts: Post-translational processing of an asparagine-linked mannose-rich oligosaccharide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76:1208-1212.

Bielinska, M., Grant, G. et Boime, I. (1978) Processing of placental peptide hormones synthesized in lysates containing membranes derived from tunicamycin-treated ascites tumor cells. J. Biol. Chem. 253:7117-7119.

Blobel, G. et Dobberstein, B. (1975) Transfer of proteins across membranes. I. Presence of proteolytically processed and unprocessed nascent immunoglobulin light chains on membrane-bound ribosomes of murine myeloma. J. Cell. Biol. 67:835-851.

Bourassa, M., Scherrer, H., Pezalla, P.D., Lis, M. et Chrétien, M. (1978) Immunoreactive β-endorphin in the rat mammotropic transplantable tumor (MtT-F4). Cancer Res. 38:1568-1571.

Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J. et Guillemin, R. (1973) Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science 179:77-79.

Chance, R.E., Ellis, R.M. et Bromer, W.W. (1968) Porcine pro-insulin: Characterization and amino acid sequence. Science 161:165-167.

Chang, A.C., Yu, U., Cochet, M. et Cohen, S.N. (1980) Structural organization of human genomic DNA encoding and pro-opiomelanocortin peptide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4890-4894.

Chrétien, M. et Gilardeau, C. (1970) Effects of glacial acetic acid on the extraction, chemical stability, and biological activities of β-LPH. Can. J. Biochem. 48:511-516.

Chrétien, M. et Li, C.H. (1967) Isolation, purification and characterization of γ-lipotropic hormone from sheep pituitary glands. Can. J. Biochem. 45:1163-1174.

Chrétien, M., Benjannet, S., Dragon, N., Seidah, N.G. et Lis, M. (1976) Isolation of peptides with opiate activity from sheep and human pituitaries: relationship to β-lipotropin. Biochem. Biophys. Res. Commun. 72:472-478.

Chrétien, M., Seidah, N.G., Benjannet, S., Dragon, N., Routhier, R., Motomatsu, T., Crine, P. et Lis, M. (1977) A β-LPH precursor model: recent developments concerning morphine-like substances. Ann. N.Y. Acad. Sci. 297:84-107.

Chrétien, M., Crine, P., Lis, M. et Seidah, N.G. (1978a) Biosynthesis of β-endorphin. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss 34:155-169.

Chrétien, M., Crine, P., Lis, M., Gianoulakis, C., Gossard, F., Benjannet, S. et Seidah, N.G. (1978b) Biosynthesis of β-endorphin from β-lipotropin and a large precursor molecule. In: Characteristics and Functions of Opioids. Developments in Neurosciences", Vol. IV, pp. 345-357, Elsevier-North Holland, New York.

Chrétien, M., Benjannet, S., Gossard, F., Gianoulakis, C., Crine, P., Lis, M. et Seidah, N.G. (1979a) From β-lipotropin to β-endorphin and pro-opiome-lanocortin. Can. J. Biochem. 57:1111-1121.

Chrétien, M., Crine, P., Lis, M., Benjannet, S. et Seidah, N.G. (1979b) β-lipotropin: Pro-endorphin. In "Central Nervous System Effects of Hypothalamic Hormones and Other Peptides", pp. 237-251, Ravan Press, New York.

Cochet, M., Chang, A.C.Y. et Cohen, S.N. (1982) Characterization of the structural gene and putative 5'-regulatory sequences for human pro-opiomelanocortin. Nature 297:35-338.

Comb, M., Seeburg, P.H., Adelman, J., Eiden, L. et Herbert, E. (1982) Primary structure of the human Met- and Leu-enkephalin precursor and its mRNA. Nature 295:663-666.

Coslovsky, R. et Yalow, R.S. (1974) Influence of the hormonal forms of ACTH on the pattern of corticosteroid secretion. Biochem. Biophys. Res. Comm. 60:1351-1356.

Crine, P., Benjannet, S., Seidah, N.G., Lis, M. et Chrétien, M. (1977) In vitro biosynthesis of β-endorphin in pituitary glands. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74:1403-1406.

Crine, P., Gianoulakis, C., Seidah, N.G., Gossard, F., Pezalla, P.D., Lis, M. et Chrétien, M. (1978) Biosynthesis of β-endorphin from β-lipotropin and a larger molecular weight precursor in rat pars intermedia. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 75:4719-4723.

Crine, P., Seidah, N.G., Routhier, R., Gossard, F. et Chrétien, M. (1980a) Processing of two forms of the common precursor to α-melanotropin and β-endorphin in the rat pars intermedia. Eur. J. Biochem. 110:387-396.

Crine, P., Seidah, N.G., Jeannotte, L. et Chrétien, M. (1980b) Two large glycoprotein fragments related to the NH_2-terminal part of the adrenocor-ticotropin-β-lipotropin precursor are the end-products of the maturation process in the rat pars intermedia. Can. J. Biochem. 58:1318-1322.

Desranleau, R., Gilardeau, C. et Chrétien, M. (1972) Radioimmunoassay of ovine β-lipotropic hormone. Endocrinology 91:1004-1010.

Dessy, C., Herlant, M. et Chrétien, M. (173) Détection par immuno-fluorescence des cellules synthétisant la lipotropine. C.R. Acad. Sci. Paris 276:335-338, 1973.

Dragon, N., Seidah, N.G., Lis, M., Routhier, R. et Chrétien, M. (1977) Primary structure and orphine-like activity of human β-endorphin. Can. J. Biochem. 55:666-670.

Eipper, B.A. et Mains, R.E. (1975) High molecular weight forms of adrenocorticotropic hormone in the mouse pituitary and in a mouse pituitary tumor cell line. Biochemistry 14:3836-3844.

Eipper, B.A. et Mains, R.E. (1977) Peptide analysis of a glycoprotein form of adrenocorticotropic hormone. J. Biol. Chem. 24:8821-8832.

Eipper, B.A. et Mains, R.E. (1978a) Analysis of the common precursor to corticotropin and endorphin. J. Biol. Chem. 253:5732-5744.

Eipper, B.A. et Mains, R.E. (1978b) Existence of a common precursor to ACTH and endorphin in the anterior and intermediate lobes of the rat pituitary. J. Supramol. Struct. 8:247-262.

Eipper, B.A., Mains, R.E. et Guenzi, D. (1976) High molecular weight forms of adrenocorticotropic hormone are glycoproteins. J. Biol. Chem. 251:4121-4126.

Furth, J., Chrétien, M., Lis, M., Bélanger, A., Moy, P. et Grauman, J. (1975) Multipotent lipotropic hormones. In search of a pituitary cell producing multipotent LPH. Arch. Pathol. 99:572-581.

Hussa, R.O. (1980) Biosynthesis of human chorionic gonadotropin. Endocrine Reviews 1:268-294.

Jacobs, J.W., Goodman, R.H., Chin, W.W., Dee, P.C., Habener, J.F., Bell, N.H. et Potts, J.T. Jr. (1981) Calcitonin messenger RNA encodes multiple polypeptides in a single precursor. Science 213:457-459.

Jackson, R.C. et Blobel, G. (1980) Post-translational processing of full-length presecretory proteins with canine pancreatic signal peptidase. Ann. N.Y. Acad. Sci. 343:391-403.

Jones, R.E., Pulkrabek, P. et Grunberger, D. (1977) Mouse pituitary tumor mRNA directed cell-free synthesis of polypeptides that are cross-reactive with adrenocorticotropic hormone antiserum. Biochem. Biphys. Res. Comm. 74:1490-1495.

Kember, B. (1984) Biosynthesis and secretion of parathyroid hormone. Cell Biology of the Secretory Process, pp. 443-480.

Kornfeld, S., Li, E. et Tabas, I. (1978) The synthesis of complex-type oligosaccharides. II. Characterization of the processing intermediates in the synthesis of the complex oligosaccharide units of the vesicular stomatitis virus G protein. J. Biol. Chem. 253:7771-7778.

Land, H., Schütz, G., Schmale, H. et Richter, D. (1982) Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. nature 295:299-303.

Larivière, N., Seidah, N.G. et Chrétien, M. (1981) Complete sequence of the glycosylated amino-terminal segment of porcine pro-opiomelanocortin. Int. J. Pept. Prot. Res. 18:487-491.

Li, C.H., Yamashiro, D., Chung, D. et Doneen, B.A. (1977) Isolation, structure, synthesis and morphine-like activity of β-endorphin from human pituitary glands. Ann. N.Y. Acad. Sci. 297:158-166.

Li, E., Tabas, I. et Kornfeld, S. (1978) The synthesis of complex-type oligosaccharides. I. Structure of the lipid-linked oligosaccharide precursor of the complex-type oligosaccharides of the vesicular stomatitis virus G protein. J. Biol. Chem. 253:7762-7770.

Lingappa, V.R., Devillers-Thiery, A. et Blobel, D. (1977) Nascent prehormones are intermediates in the biosynthesis of authentic bovine pituitary growth hormone and prolactin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74:2432-2436.

Lingappa, V.R., Katz, F.N., Loddish, H.F. et Blobel, G. (1978a) A signal sequence for the insertion of a transmembrane glycoprotein. Similarities to the signals of secretory proteins in primary structure and function. J. Biol. Chem. 253:8867-8870.

Lingappa, V.R., Prusad, R., Ebner, K. et Blobel, G. (1978b) Coupled cell-free synthesis, segregation, and core glycosylation of a secretory protein. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 75:2338-2342.

Loh, Y.P. (1979) Immunological evidence for two common precursors to corticotrophins, endorphins, and melanotropin in the neurointermediate lobe of the toad pituitary. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 76:796-800.

Lowry, P.J., Hope, J. et Silman, R.E. (1976) The evolution of corticotrophin-melanotrophin and lipotrophins. Excerpt. Med. Int. Congr. Ser. 402:71-76.

Lowry, P.J., Silman, R.E., Hope, J. et Scott, A.P. (1977) Structure and biosynthesis of peptides related to corticotropins and β-melanotropins. Ann. N.Y. Acad. Sci. 297:49-60.

Lund, P.K., Goodman, R.H., Dee, P.C. et Habener, J.F. (1982) Pancreatic preproglycagon cDNA contains two glucagon-related coding sequences arranged in tandem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79:345-349.

MacGregor, R.R., Chu, L.L.H. et Lohn, D.V. (1976) Conversion of proparathyroid hormone to parathyroid hormone by a particulate enzyme of the parathyroid gland. J. Biol. Chem. 251-6711-6716.

Mains, R.E. et Eipper, B.A. (1975) Molecular weights of adrenocorticotropic hormone in extracts of anterior and intermediate-posterior lobes of mouse pituitary. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72:3565-3569.

Mains, R.E. et Eipper, B.A. (1976) Biosynthesis of adrenocorticotropic hormone in mouse pituitary tumor cells. J. Biol. Chem. 251:4115-4120.

Mains, R.E. et Eipper, B.A. (1978) Coordinate synthesis of corticotropins and endorphins by mouse pituitary tumor cells. J. Biol. Chem. 253:651-655.

Mains, R.E. et Eipper, B.A. (1979) Synthesis and secretion of corticotropins, melanotropins, and endorphins by rat intermediate pituitary cells. J. Biol. chem. 254:7885-7894.

Mains, R.E., Eipper, B.A. et Ling, N. (1977) Common precursor to corticotropins and endorphins. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74:3014-3018.

Martin, R., Weber, E. et Voigt, K.H. (1979) Localization of corticotropin- and endorphin-related peptides in the intermediate lobe of the rat pituitary. Cell. Tissue Res. 196:307-319.

Nakanishi, S., Taii, S., Hirata, Y., Matsukura, S., Imura, H. et Numa, S. (1976) A large product of cell-free translation of messenger RNA coding for corticotropin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 73:4319-4323.

Nakanishi, S., Inoue, A., Taii, S. et Numa, S. (1977a) Cell-free translation product containing corticotropin and β-endorphin encoded by messenger RNA from anterior lobe and intermediate lobe of bovine pituitary. FEBS Lett. 84:105-109.

Nakanishi, S., Kita, T., Taii, S., Imura, H. et Numa, S. (1977b) Glucocorticoid effect on the level of corticotropin messenger RNA activity in rat pituitary. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74:3283-3286.

Nakanishi, S., Inoue, A., Kita, T., Nakamura, M., Chang A.C.Y., Cohen, S.N. et Numa, S. (1979) Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin-β-lipotropin precursor. Nature 278:432-427.

Orth, D.N., Nicholson, W.E., Shapiro, M. et Byyny, R. (1970) Andrenocorticotropic hormone (ACTH) and melanocyte-stimulating hormone (MSH) production by a single cell. Endocrine Soc. 52nd Meeting, Abst. #140, St. Louis, Mo.

Orth, D.N., Nicholson, W.E., Mitchell, W.M., Island, D.P., Shipiro, M. et Byyny, R.L. (1973) ACTH and MSH production by a single cloned mouse pituitary tumor cell line. Endocrinology 92:385-393.

Pelletier, G., Leclerc, R., Labrie, F., Côté, J., Chrétien, M. et Lis, M. (1977) Immunohistochemical localization of β-lipotropic hormone in the pituitary gland. Endocrinology 100:770-776.

Pezalla, P.D., Seidah, N.G., Benjannet, S., Crine, P., Lis, M. et Chrétien, M. (1978) Biosynthesis of β-endorphin, β-lipotropin and the putative ACTH-LPH precursor in the frog pars intermedia. Life Sci. 23:281-2291.

Phifer, R.F., Orth, D.N. et Spicer, S.S. (1974) Specific demonstration of the human hypophyseal adrenocortico-melanotropic (ACTH/MSH) cell. J. Clin. Endo. Met. 39:684:692.

Phillips, M.A., Budarf, M.L. et Herbert, E. (1981) Glycosylation events in the processing and secretion of pro ACTH-endorphin in mouse pituitary tumor cells. Biochemistry 20:1666-1675.

Pradayrol, L., Jornvall, H., Mutt, V. et Ribet, A. (1980) N-terminally extended somatostatin: The primary structure of somatostatin-28. FEBS Let. 109:55-58.

Roberts, J.L. et Herbert, E. (1977a) Characterization of a common precursor to corticotropin and β-lipotropin: Cell-free synthesis of the precursor and identification of corticotropin peptides in the molecule. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74:4825-4830.

Roberts, J.L., and Herbert, E. (1977b) Characterization of a common precursor to corticotropin and β-lipotropin peptides and their arrangement relative to corticotropin in the precursor synthesized in a cell-free system. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74:5300-5304.

Roberts, J.L., Phillips, M., Rosa, P.A., and Herbert, E. (1978) Steps involved in the processing of common pecursor forms of adrenocortiocotropin and endorphin in cultures of mouse pituitary cells. Biochemistry 17:3609-3618.

Roberts, J.L., Seeburg, P.H., Shine, J., Herbert, E., Baxter, J.D., and Goodman, H.M. (1979) Corticotropin and β-endorphin: construction and analysis of recombinant DNA complementary to mRNA for the common precursor. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 76:2153-2157.

Rosenfeld, M.G., Mermod, J.-J., Amara, S.G., Swanson, L.W., Sawchenko, P.E., Rivier, J., Vale, W.W. et Evans R.M. (1983) Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. Nature 304:129-135.

Rothman, J.E. et Lodish, H.F. (1977) Synchronised transmembrane insertion and glycosylation of a nascent membrane protein. Nature 269:775-779.

Rubinstein, M., Stein, S. et Udenfriend, S. (1978) Characterization of pro-opiocortin, a precursor to opioid peptides and corticotropin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 75:669-671.

St-Pierre, S., Gilardeau, C. et Chrétien, M. (1976) Circular dichroism studies of sheep β-lipotropic hormone. Can. J. Biochem. 54:992-998.

Scherrer, H., Seidah, N.G., Benjannet, S., Lis, M., Pezalla, P.D., Bourassa, M. et Chrétien, M. (1978) β-endorphin and β-lipotropin secretion by an ACTH-secreting mouse pituitary tumor. FEBS Lett. 90:353-356.

Scott, A.P., Bennett, H.P.J., Lowry, P.J., McMartin, C. et Ratcliffe, J.G. (1972) corticotrophin-like intermediate lobe peptide (CLIP) - A new pituitary and tumor peptide. J. Endocrinol. 55:36-37.

Scott, A.P., Lowry, P.J., Bennett, H.P.J., McMartin, C. et Ratcliffe, J.G. (1974) Purification and characterization of porcine corticotrophin-like intermediate lobe peptide. J. Endocrinol. 61:369-380.

Seidah, N.G. et Chrétien, M. (1981a) Complete amino acid sequence of human pituitary glycopeptide: an important maturation product of pro-opiomelanocortin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:4236-4240.

Seidah, N.G., Gianoulakis, C., Crine, P., Lis, M., Benjannet, S., Routhier, R. et Chrétien, M., (1978) In vitro biosynthesis and chemical characterization of β-lipotropin, γ-lipotropin, and β-endorphin in rat pars intermedia. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 75:3153-3157.

Seidah, N.G., Chan, J., Mardini, G., Benjannet, S., Chrétien, M., Boucher, R. et Genest, J. (1979) Specific cleavage of β-LPH and ACTH by tonin: Release of an opiate-like peptide, β-LPH (61-78). Biochem. Biophys. Res. Comm. 86:1002-1013.

Seidah, N.G., Benjannet, S. et Chrétien, M. (1981b) The complete sequence of a novel human pituitary glycopeptide homologous to pig posterior pituitary glycopeptide. Biochem. Biphys. Res. Commun. 100:901-907.

Seidah, N.G., Benjannet, S., Routhier, R., De Serres, G., Rochemont, J., Lis, M. et Chrétien, M. (1980) Purification and characterization of the N-terminal fragment of pro-opiomelanocortin from human pituitaries: Homology to the bovine sequence. Biochem. Biophys. Res. Commun. 95:1417-1424.

Seidah, N.G., Rochemont, J., Hamelin, J., Benjannet, S. et Chrétien, M. (1981c) The missing fragment of the pro-sequence of human pro-opiomelanocortin: Sequence and evidence for C-terminal amidation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 102:710-716.

Seidah, N.G., Rochemont, J., Hamelin, J., Lis, M. et Chrétien, M. (1981d) Primary structure of the major human pituitary glycopeptide pro-opiomelanocortin NH_2-terminal glycopeptide: Evidence for an aldosterone-stimulating activity. J. Biol. Chem. 256:7977-7984.

Seidah, N.G., Hsi, K.L., Chrétien, M., Barat, E., Patthy, A. et Graf, L. (1982) The primary structure of human β-lipotropin: Further peptide sequencing resolves the controversy and suggests the existence of only one human β-lipotropin. FEBS Letters 147:267-272.

Steiner, D.F., Kemmler, W., Tager, H.S. et Peterson, J.D. (1974) Proteolyticprocessing in the biosynthesis of insulin and other proteins. Fed. Proc. 33:2105-2115.

Steiner, D.F., Quinn, P.S., Chan, S.J., Marsh, J. et Tager, H.S. (1980) Processing mechanisms in the biosynthesis of proteins. Ann. N.Y. Acad. Sci. 343:1-16.

Tabas, I. et Kornfeld, S. (1978) The synthesis of complex-type oligosaccharides. III. Identification of an α-d-mannosidase activity involved in a late stage of processing of complex-type oligosaccharides. J. Biol. Chem. 253:7779-7786.

Tager, H.S., Rubenstein, A.H. et Steiner, D.F. (1975) Methods for the assessment of peptide precursors. Studies on insulin biosynthesis. In: "Methods in Enzymology", Vol. XXXVII, pp. 326-345, Academic Pres, New York.

Takahashi, H., Teranishi, Y., Nakanishi, S. et Numa, S. (1981) Isolation and structural organization of the human corticotropin-β-lipotropin precursor gene. FEBS Lett. 135:97-102.

Weber, E., Voigt, K.H. et Martin, R. (1978) Concommitant storage of ACTH- and endorphin-like immunoreactivity in the secretory granules of anterior pituitary corticotrophs. Brain Res. 157:385-390.

Weissbach, H. (1979) In: "Ribosomes: Structure, Function and Genetics" (G. Chambliss, G.R. Craven, J. Davies, K. Davis, L. Kahan, and M. Nomura, eds.) University Park Press, pp. 37-411, Baltimore, MD.

Yalow, R.D. et Berson, S.A. (1971) Size heterogeneity of immunoreactive human ACTH in plasma and in extracts of pituitary glands and ACTH-producing thymoma. Biochem. Biphys. Res. Comm. 44:439-445.

Zwizinski, C. et Wickner, W. (1980) Purification and characterization of leader (signal) peptidase from Escherichia coli. J. Biol. Chem. 255:7973-7977.

LE DOSAGE RADIO-IMMUNOLOGIQUE

PROGRÈS RÉALISÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES DOSAGES RADIO-IMMUNOLOGIQUES POUR LES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES MENTALES

G. MCKAY, Ph.D.
K.K. MIDHA, Ph.D.

RÉSUMÉ

Beaucoup de psychotropes couramment utilisés aujourd'hui sont extrêmement difficiles à mesurer dans le plasma des malades qui les reçoivent. Les difficultés provenant du dosage des concentrations thérapeutiques de ces médicaments par les méthodes conventionnelles peuvent être attribuées, en partie, aux faibles doses administrées, aux propriétés qu'ont ces agents de se lier souvent à d'autres molécules, à leur transformation en de nombreux métabolites et à leur instabilité chimique. Les progrès récents dans le domaine des dosages radio-immunologiques (DRI) et plus spécifiquement les DRI spécifiques aux médicaments, ont permis, dans certains cas pour la première fois, de doser quantitativement certains de ces médicaments et de leurs métabolites dans le plasma. On illustre les avantages, les inconvénients et la méthode utilisée pour mettre au point les techniques de DRI à l'aide d'exemples précis portant sur la chlorpromazine et la trifluopérazine et leurs principaux métabolites. On discute également de l'utilité et de l'application des anticorps monoclonaux et des techniques stéréosélectives de DRI.

L'analyse biologique de nombreux neuroleptiques importants utilisés pour traiter les malades atteints de troubles psychotiques est depuis toujours extrêmement difficile. On peut se représenter un grand nombre des difficultés rencontrées au cours de ces analyses en étudiant les neuroleptiques dérivés de la phénotiazine utilisés dans le traitement de la schizophrénie. L'introduction de la phénothiazine dans le traitement de la schizophrénie a permis à de nombreuses personnes souffrant de cette maladie de quitter l'hôpital et d'être réinsérées dans la société. Toutefois, ce traitement n'est pas sans effets secondaires. Les malades qui reçoivent ces neuroleptiques pendant une longue période présentent des effets secondaires moteurs, comme des manifestations dyskinésiques tardives. Cet effet secondaire est apparemment lié à la dose; les malades doivent donc recevoir la plus petite dose efficace possible. De plus, la concentration requise dans le sang pour produire un effet thérapeutique peut devoir dépasser un certain seuil. D'autres facteurs compliquent davantage le tableau; on observe des variations considérables dans la concentration que donne une dose du médicament dans le sang et ce, tant chez un même individu que d'un individu à l'autre; par ailleurs, la concentration qui produit l'effet thérapeutique n'est pas toujours la même. En essayant de trouver la corrélation qui existe entre la concentration dans le plasma et la réponse clinique, certains chercheurs ont montré que les améliorations

cliniques s'observent surtout lorsqu'on considère la concentration de médicaments ou de métabolites actifs du point de vue pharmacologique par rapport aux métabolites inactifs. Il en est ainsi de la chlorpromazine (CPZ); les malades dont l'état était stable avaient des concentrations relativement plus élevées d'un métabolite actif, la 7-hydroxyCPZ, que ceux dont l'état était instable et chez qui il y avait prédominance de sulfoxyde de CPZ, un métabolite inactif (MacKay et coll., 1974). Par conséquent, la mesure de métabolites importants au plan pharmacologique, comme le sulfoxyde, peut également nous aider à comprendre l'efficacité thérapeutique de ces agents.

Comme on l'a dit précédemment, le dosage de ces médicaments pose des problèmes. En fait, ces dosages sont rendus plus difficiles par le fait que ces médicaments sont activement transformés en de nombreux métabolites, qu'ils sont administrés en doses relativement faibles, qu'ils sont fortement liés aux protéines et qu'ils sont instables à toutes les étapes de la préparation des échantillons. Par conséquent, les méthodes qui exigent une extraction ou la préparation d'un dérivé peuvent créer des artefacts. On a observé récemment que le métabolite nitré peut redonner le composé original au cours des méthodes d'extraction conventionnelles dans l'analyse de la CPZ (Hubbard et coll., 1985; Hawes et coll., 1985).

Un grand nombre de ces problèmes peuvent être résolus maintenant grâce au dosage immunologique. Plus précisément, les dosages radio-immunologiques (DRI) ont été utiles dans le dosage de nombreux médicaments dans le plasma, y compris les psychotropes. Le DRI est une technique biologique qui permet de doser quantitativement divers composés présents dans des milieux biologiques grâce à la réaction immunitaire compétitive qu'un anticorps présente envers un antigène radioactif et un antigène non radioactif. Cet article a pour but d'insister sur l'utilité du DRI dans le dosage quantitatif des médicaments utilisés dans le traitement de divers troubles mentaux. La meilleure façon de procéder consiste à discuter d'abord brièvement de certaines des exigences fondamentales du DRI puis à décrire la méthode utilisée par les chercheurs, en donnant des exemples précis de DRI de divers psychotropes et de leurs métabolites.

Exigences de base du DRI

La technique du DRI repose en fait sur le dosage d'une liaison protéique compétitive, comme on l'a mentionné plus tôt et qui peut s'illustrer de la façon suivante :

médicament + anticorps + médicament* $\rightleftharpoons$

anticorps-médicament + anticorps-médicament* + médicament + médicament*

liés — libres

* indique un médicament marqué par un isotope radioactif.

Dans cet exemple en particulier, le composé qui est mesuré est un médicament. Oliver a été le premier en 1968 à signaler l'utilisation du DRI pour le dosage d'un médicament, en l'occurrence la digitoxine (Oliver et coll., 1968). Les raisons qui nous poussent à utiliser le DRI pour le dosage des médicaments s'expliquent lorsqu'on compare les avantages et les inconvénients de cette technique à ceux d'autres techniques utilisées dans le dosage des médicaments.

En ce qui a trait aux avantages, les méthodes de DRI sont très sensibles et même ultrasensibles et permettent de doser des quantités de substances inférieures au nanogramme et de l'ordre du nanogramme. Cette technique est particulièrement avantageuse dans le dosage des neuroleptiques les plus puissants comme la trifluopérazine (TFP) ou la fluphénazine dont la concentration maximale dans le plasma après une dose unique par voie buccale n'est que de 1 à 2 ng/mL (Midha et coll., 1983, 1983a; Midha et coll., 1981). De plus, dans les cas où il est souhaitable de mesurer quantitativement un métabolite à l'état de trace, l'ultrasensibilité du DRI est précieuse. En outre, cette méthode ne requiert que de très petits échantillons et la préparation de l'échantillon est habituellement réduite au minimum, sans qu'il soit nécessaire de préparer un dérivé ou de faire une extraction. On peut également doser un grand nombre d'échantillons dans un temps minimal et la simplicité relative de la technique n'exige pas un personnel hautement qualifié ou des instruments coûteux, contrairement à d'autres techniques ultrasensibles comme la chromatographie en phase gazeuse avec spectrométrie de masse. On peut également ajouter que la méthode est spécifique ou non spécifique, selon le cas. On a mis au point des techniques de DRI qui manifestent une stéréosélectivité envers des isomères spécifiques, comme dans le cas de l'éphédrine (Midha et coll., 1983b) et de la doxépine (Midha et coll., observations non publiées).

Au chapitre des inconvénients, on peut mentionner que les techniques de DRI exigent des travaux préparatifs qui peuvent durer des mois pour obtenir des anticorps qui sont parfois inutilisables. Ces derniers étant toujours plus ou moins spécifiques, l'utilité de la technique s'en trouve d'autant réduite. Enfin, toutes les méthodes de DRI mises au point doivent être confirmées au moyen d'une méthode chimique dont l'élaboration peut encore exiger temps et argent.

Le nombre toujours croissant de techniques de DRI qui font leur apparition démontre clairement que leurs avantages dépassent leurs inconvénients. Ce qu'on attend avant tout d'une technique de DRI, c'est évidemment la production d'un anticorps spécifique à un médicament. Cette exigence est d'autant plus difficile à satisfaire que la plupart des médicaments ne sont pas antigéniques en soi. La première étape d'une méthode de DRI adaptée au dosage des médicaments consiste donc à synthétiser un antigène. On peut remédier à cette difficulté en liant la molécule non antigénique de façon covalente à une macromolécule comme l'albumine de sérum de boeuf. Par conséquent, selon le médicament considéré, il peut être nécessaire de faire d'abord la synthèse d'un haptène du médicament de façon à lier le médicament à la protéine par un lien covalent ou à éloigner suffisamment le médicament de la structure globulaire de la protéine de façon à ce qu'il soit adéquatement exposé. Par ailleurs, le

nombre de moles d'haptène par rapport au nombre de moles de protéine peut avoir un rôle important à jouer et déterminer la réussite de la production d'un anticorps et il en est de même de l'endroit où se fait le couplage dans la molécule de médicament. Le produit de conjugaison obtenu peut alors être utilisé pour fabriquer des anticorps spécifiques au médicament.

Un autre facteur dont il faut tenir compte au début de la mise au point d'une méthode de DRI tient à la disponibilité d'un marqueur radioactif approprié au médicament. Il faut parfois avoir recours à une synthèse spéciale car l'activité spécifique requise est relativement élevée. Il faut également envisager la stabilité, la pureté et le coût total du marqueur.

Lorsqu'on dispose d'un antigène adéquat, on peut procéder à la fabrication d'un antisérum selon un schéma d'immunisation normalisé chez des animaux vivants, comme le mouton ou le lapin. L'antisérum obtenu est de nature polyclonale car il provient d'une foule de cellules productrices d'anticorps. On peut également utiliser les techniques de culture de tissus et d'hybridation de cellules pour fabriquer des anticorps monoclonaux. On discutera de l'utilité de ces deux techniques dans des travaux spécifiques portant sur la mise au point de méthodes de DRI de la 7-hydroxyCPZ.

Finalement, lorsque l'antisérum dirigé contre le médicament est prêt, il faut le caractériser en établissant sa sensibilité et sa spécificité. Dans de nombreux cas, on ne peut établir la spécificité qu'envers les médicaments ou les métabolites disponibles. Dans les conditions idéales, il faut faire une dernière évaluation qui consiste à confirmer les aspects quantitatifs de la méthode de DRI en la comparant à une méthode chimique dont la spécificité est reconnue.

Notre façon de procéder dans la mise au point de DRI spécifiques aux médicaments

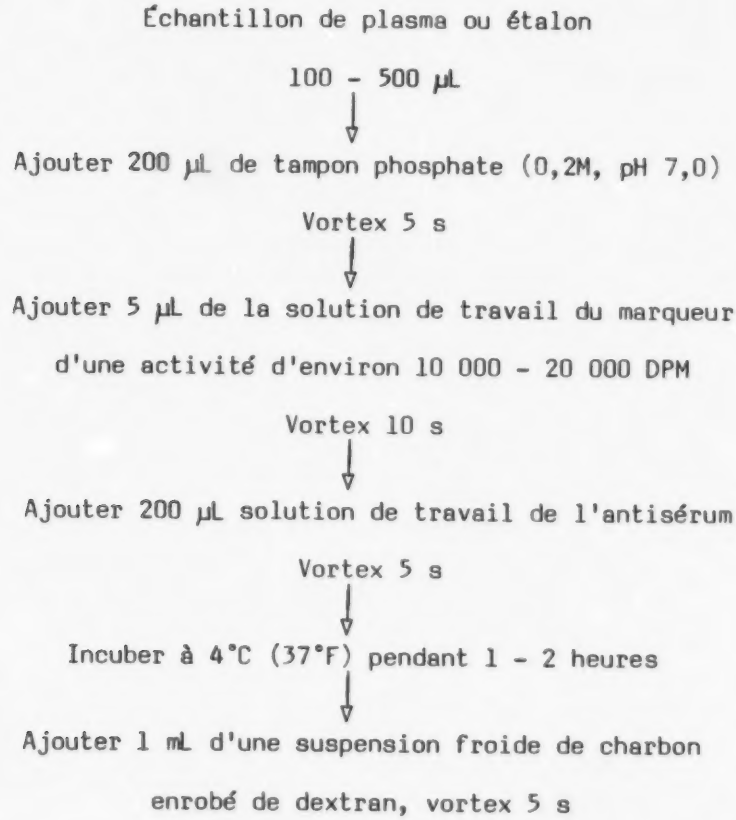
Pour élaborer des méthodes de DRI efficaces pour les neuroleptiques, nous veillons à toujours nous assurer un certain degré de succès. La première étape importante consiste à étudier minutieusement la structure du médicament en question et à considérer les métabolites qui risquent d'interférer, en tenant compte non seulement de leur présence mais également de leur concentration relative dans le plasma. Ensuite, nous synthétisons l'haptène nécessaire et le caractérisons au moyen de la RMN, de la spectroscopie IR et de la spectrométrie de masse. L'haptène pur est alors couplé à l'albumine de sérum de boeuf ou, dans des expériences plus récentes, à la thyroglobuline, de façon à obtenir des produits de conjugaison qui présentent un faible couplage (<30 moles/mole de protéines) et un fort couplage (>30 moles/mole de protéines). Encore là, l'intégrité des produits et le nombre de moles couplées font l'objet d'une étude minutieuse à l'aide d'un certain nombre de méthodes chimiques.

Dans la mise au point d'un anticorps polyclonal, on immunise au moins quatre lapins toutes les deux semaines au moyen d'une injection sous-cutanée de l'un ou l'autre des produits de conjugaison mélangé à un adjuvant. Une fois le plan d'immunisation commencé, on vérifie régulièrement le titre de tous les sérums de lapin. Seuls les lapins dont le sérum a un titre plus élevé que 1:250 sont considérés utiles. Avant de recueillir les antisérums, on administre au moins une injection intraveineuse de rappel et on prélève le sérum une semaine plus tard.

Après avoir prélevé l'antisérum, on détermine les conditions optimales de DRI, comme la température et le temps d'incubation.

On suit habituellement la méthode présentée dans la figure 1. Après avoir obtenu les conditions optimales, on détermine s'il y a réaction croisée de l'antisérum avec les métabolites produits et des médicaments ayant une structure similaire. Dans les cas où il y a réaction croisée avec des métabolites, on envisage la possibilité d'effectuer une extraction sélective avant le DRI. La mise au point d'une méthode de DRI de la fluphénazine constitue un exemple typique (Dudley et coll., 1983).

Figure 1 Méthode typique de DRI



Incuber à 4°C pendant 10 min, centrifuger (4°C, 10 min. 3000 tr/min.), décanter le surnageant dans un flacon à scintillation renfermant 10 mL de liquide de scintillation, mélanger et compter.

Cette technique nous a permis de découvrir que le taux de fluphénazine dans le plasma après une administration par voie buccale était de 2 à 5 fois plus élevé que le taux mesuré à l'aide d'une méthode sensible et spécifique de dosage de la fluphénazine par chromatographie en phase gazeuse avec spectrométrie de masse (McKay et coll., 1983). Apparemment, la méthode de DRI mesurait également une quantité importante de métabolites de la fluphénazine présentant une réaction croisée. Le problème pouvait être en partie solutionné en séparant la fluphénazine des métabolites présentant une réaction croisée dans le plasma et en faisant ensuite le DRI de la fluphénazine extraite.

Exemples de DRI spécifiques à un médicament

Dans de nombreux cas, on a dû mettre au point des méthodes de DRI spécifiques à un médicament parce qu'il était nécessaire d'avoir une méthode très sensible pour doser certains médicaments ou métabolites (surtout les phénothiazines) ou qu'il n'y avait pas en général de méthodes chimiques de routine particulières pour doser les médicaments utilisés dans les traitements.

Dans ces laboratoires, les techniques de DRI sont utilisées depuis les tout premiers travaux sur l'analyse de la CPZ dans le plasma (Midha et coll., 1979) et sont toujours utilisées de nos jours de sorte que nous avons pu mettre au point dans nos laboratoires des méthodes de DRI pour les médicaments ou les métabolites qui figurent dans le tableau 1.

Tableau I Dosages radio-immunologiques spécifiques à des médicaments et dosages chimiques apparentés mis au point dans nos laboratoires

Médicament	Seuil de détection approximatif (ng/mL de plasma) DRI	Chromatographie en phase gazeuse	Chromatographie liquide - liquide sous pression
Phénothiazines			
Fluphénazine	0,25	0,08 (SM)	0,50 (CE)
Sulfoxyde de fluphénazine	0,30	--	--
Prochlorpérazine	0,25	0,13 (SM)	0,50 (CE)
Perphénazine	0,25	--	0,10 (CE)
Triméprazine	0,31	--	0,25 (CE)
Thioridazine	0,40	--	2,5 (UV)
Trifluopérazine	0,15	0,08 (SM)	0,50 (CE)
Sulfoxyde de trifluopérazine	0,30	--	--
7-Hydroxytrifluopérazine	0,10	--	--

Tableau I (suite)

Trifluopérazine N_4-oxide	0,10	--	--
Chlorpromazine	0,15	0,25 (SM)	0,25 (CE)
Sulfoxyde de chlorpromazine	0,20	--	--
7-Hydroxychlorpromazine	0,50	--	--
Chlorpromazine N-oxide	o,25	--	--
Antidépresseurs tricycliques			
Doxépine plus	0,25		2,5 (UV)
N-desméthyldoxépine			2,5 (UV)
Trans-Doxépine	0,15	--	5,0 (UV)
Imipramine/Désipramine	0,10	2,0 (DNP)	--
Amitriptyline	1,0	--	--
Divers			
d-Ephédrine	2,5	5,0 (DCE)	
l-Ephédrine	2,5		
dl-Fenfluramine	0,30	5,0 (DCE)	--
Chlorphéniramine	0,15	--	2,5 (UV)

A. DRI de la chlorpromazine

En rapport avec la CPZ, nous avons mis au point des techniques de dosage immunologique pour mesurer la CPZ (Midha et coll., 1979), la 7-hydroxyCPZ (Yeung et coll., 1985) et le sulfoxyde de CPZ (Yeung et coll., 1983) dans des échantillons de plasma de malades et de volontaires. La méthode se révèle assez sensible pour mesurer le taux dans le plasma après une faible dose unique par voie buccale (50 mg) pendant une période pouvant atteindre 24 heures.

Dans la mise au point des méthodes de DRI de la CPZ et de ses métabolites, on a dû fabriquer des antisérums dirigés contre les divers dérivés protéiques présentés dans la figure 2. Les dérivés ont été injectés à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande pour obtenir les antisérums correspondants. Le tableau II présente les profils de réaction croisée des divers antisérums. On a obtenu un antisérum plus spécifique contra la 7-hydroxyCPZ en utilisant des anticorps monoclonaux de souris (Yeung et coll., 1985). Les anticorps monoclonaux ont été préparés à partir du même dérivé protéique qui a été utilisé pour préparer les anticorps polyclonaux. Toutefois, comme le montre le tableau II, les résultats de réaction croisée de l'antisérum étaient de beaucoup supérieurs et ces anticorps ont été utilisés dans les analyses subséquentes.

Figure 2 Dérivés protéiques utilisés dans la mise au point des méthodes de DRI de A, 7-hydroxyCPZ; B, CPZ et C, Sulfoxyde de CPZ

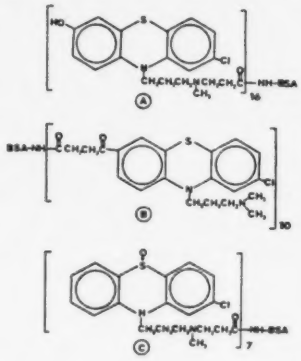


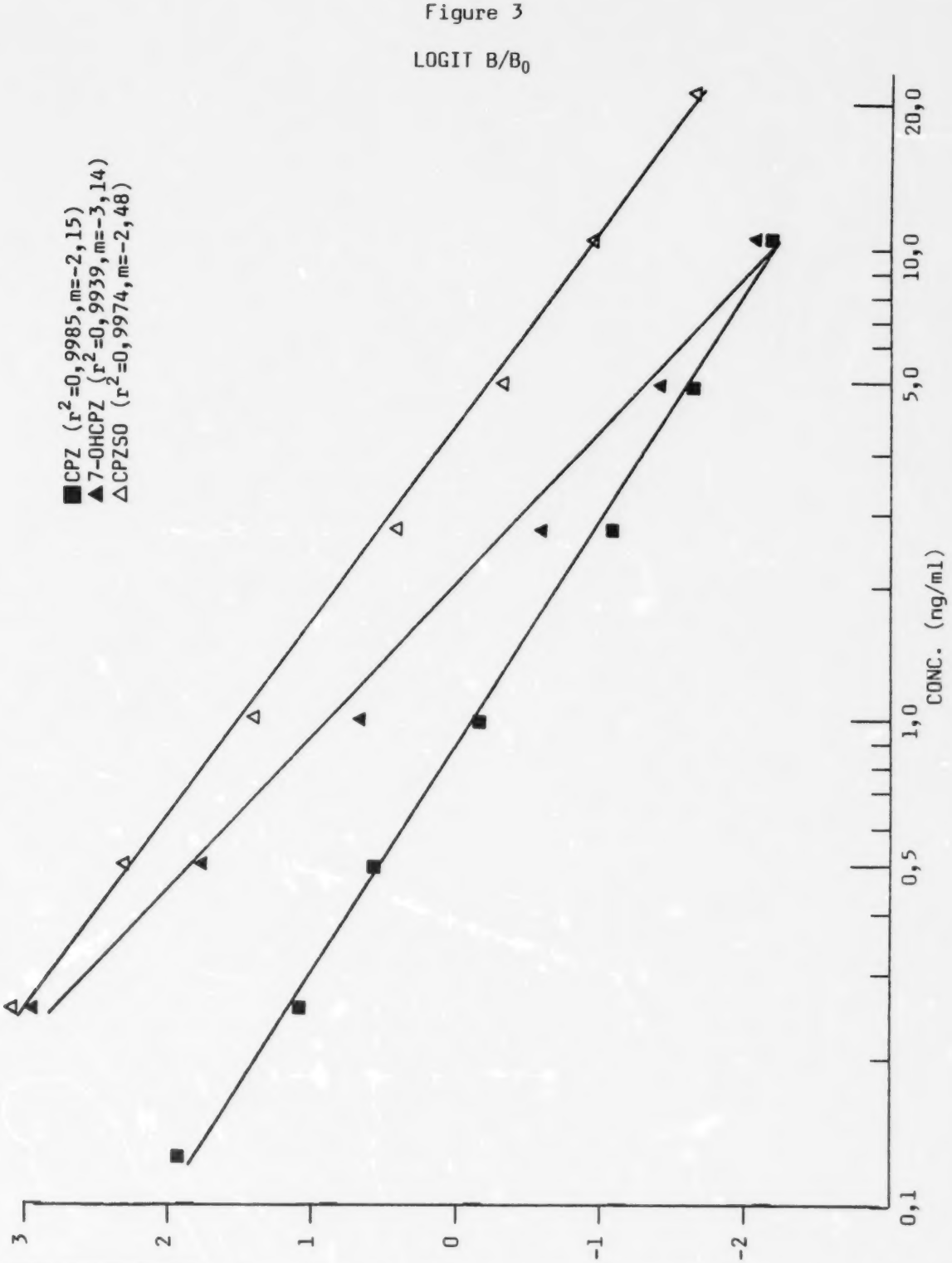
Tableau II Profil de réaction croisée des antisérums dirigés contre la CPZ et ses métabolites

	Antisérums			
	CPZ	CPZSO	7-OHCPZ monoclonal	7-OHCPZ polyclonal
CPZ	100%	<1%	<1%	17%
7-OHCPZ	<1%	<1%	100%	100%
CPZSO	<1%	100%	<1%	<1%
CPZNO	<1%	<1%	<1%	<1%
NOR CPZ	100%	<1%	<1%	<5%
NOR CPZ	7%	<10%	ND	ND
7-OH-NOR CPZ	ND	ND	37%	80%
8-OHCPZ	ND	ND	<1%	<8%
6-OHCPZ	<1%	ND	3%	3%

* le pourcentage de réaction croisée a été calculé par la méthode d'Abraham (J. Clin. Endocrinol. 29, 866, 1969).

La figure 3 montre les courbes d'étalonnage des méthodes de DRI obtenues à partir de ces antisérums et on voit que la sensibilité est d'au moins 0,25 mg/mL de plasma. La figure 4 montre une application de ces méthodes à l'analyse du plasma obtenu d'un volontaire qui a reçu par voie buccale une dose unique de 50 mg de CPZ.

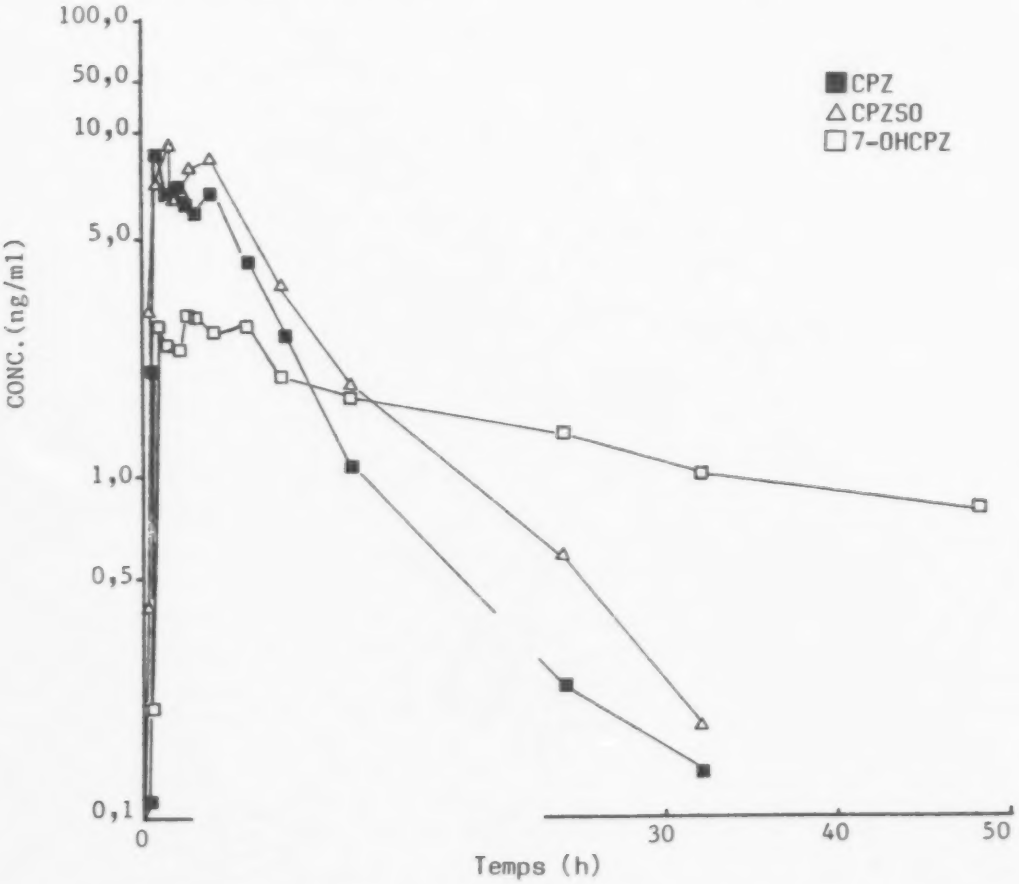
Figure 3



Courbes d'étalonnage du DRI de la CPZ, du sulfoxyde de CPZ et de la 7-hydroxyCPZ dans le plasma.

Figure 4

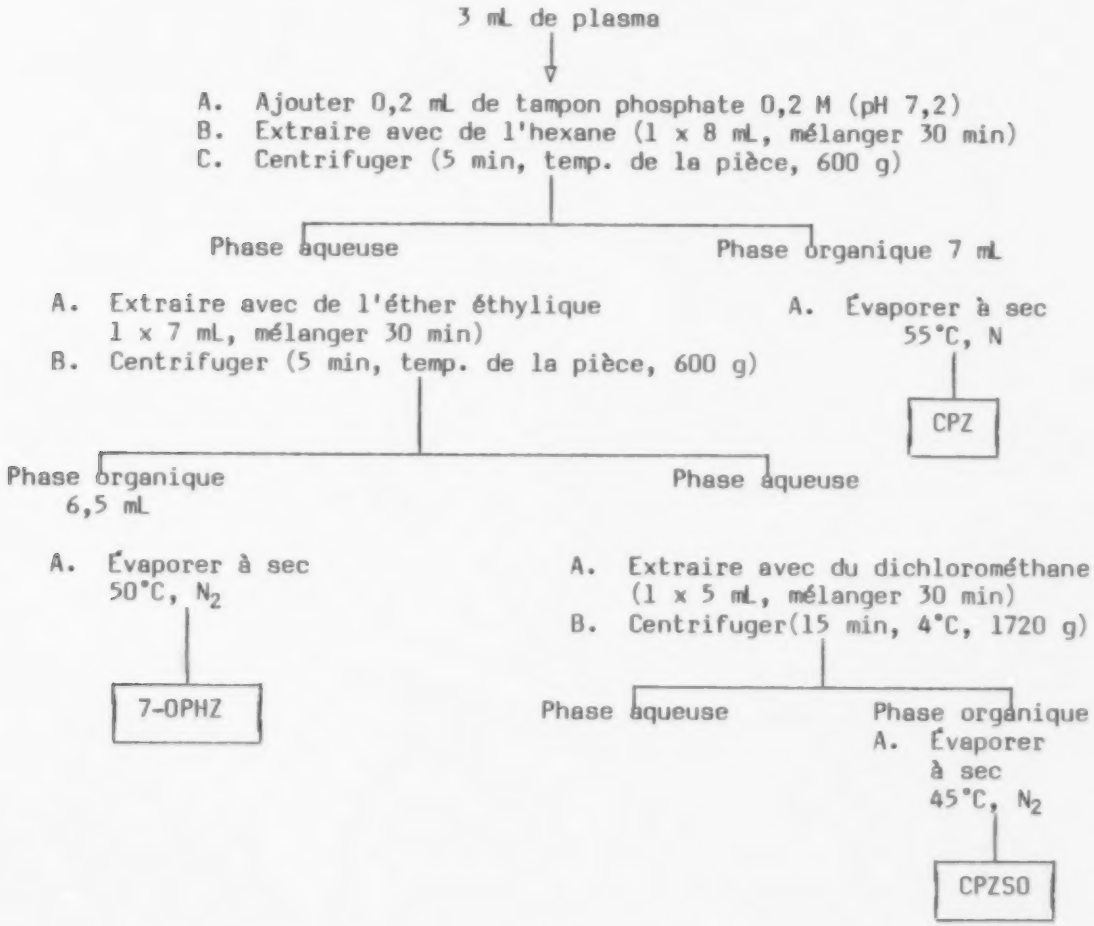
Concentration plasmatique de CPZ en fonction du temps chez un sujet masculin volontaire et en bonne santé qui a absorbé par voie buccale une dose unique de 50 mg de CPZ.



Pour obtenir les résultats présentés dans la figure 4, on a dû séparer la CPZ de ses métabolites par extraction avant d'effectuer le DRI. On a réalisé qu'une telle extraction était nécessaire lorsqu'on a déterminé les réactions croisées des divers antisérums par une autre méthode que celle d'Abraham (Abraham, 1979). On a découvert qu'il y a une interférence importante dans les méthodes de DRI directes lorsque les antisérums sont utilisés en présence des autres métabolites, une situation que reproduisent mieux les conditions in vivo. Toutefois, lorsqu'on extrait la CPZ de façon à la séparer de ses divers métabolites selon le protocole de la figure 5, les interférences sont réduites de beaucoup et les résultats obtenus concordent davantage avec les concentrations connues ou déterminées chimiquement des diverses substances. Cela montre la nécessité de faire une évaluation très critique des techniques biologiques comme le DRI et de comparer ces méthodes avec des méthodes chimiques.

Figure 5

Méthode d'extraction différentielle de la CPZ, de la 7-hydroxyCPZ* et du sulfoxyde de CPZ dans le plasma.



---

* Dans l'analyse de la concentration totale de 7-OHCOPZ (libre + conjuguée), on a incubé 2 mL de plasma à 37°C en présence de 0,2 mL de tampon acétate de sodium 1 M (pH 5), de 0,1 mL d'une solution de bisulfite de sodium à 10 % et de 0,05 mL d'une préparation de glusulase (Sigma) pendant 2 heures, 0,5 mL d'une solution de K_2HPO_4 1 M (pH 9,5) a été ajoutée (pH final de 7), la 7-OHCPZ a été isolée par la méthode d'extraction différentielle sus-mentionnée.

DRI de la trifluopérazine

Les méthodes de DRI de la phénothiazine pipérazinée, la TFP (Midha et coll., 1981), ont été mises au point de la même façon que pour la CPZ auparavant. On a donc préparé des antisérums de lapin qui sont dirigés contre la TFP et ses principaux métabolites.

Pour préparer des antisérums sensibles et spécifiques, on a dû synthétiser les dérivés protéiques apparaissant dans la figure 6. Le tableau III présente les profils de réaction croisée des divers antisérums obtenus. D'après ces résultats, il est évident que les antisérums dirigés contre le sulfoxyde de TFP peut également servir à mesurer le taux de sulfoxyde de fluphénazine (Aravagiri et coll., 1984). Il arrive souvent qu'on observe de tels résultats dans les DRI et cela montre l'avantage de vérifier la réaction croisée avec le plus de composés apparentés possible.

Figure 6

Dérivés protéiques utilisés dans la mise au point des méthodes de DRI de A, TFP; B, 7-hydroxyTFP et C, sulfoxyde de TFP.

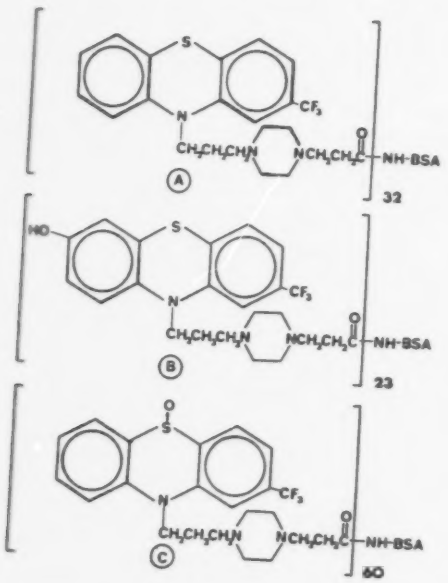


Tableau III Profil de réaction* croisée de certains antisérums dirigés contre la TFP

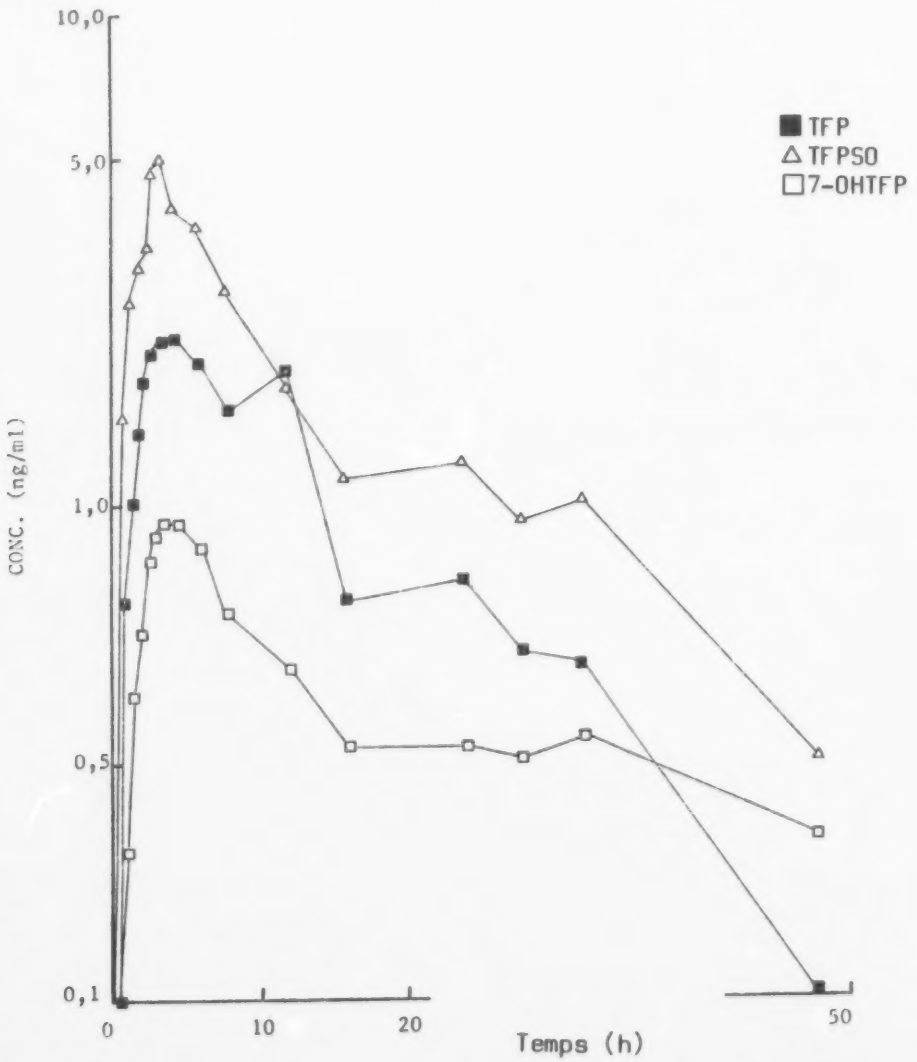
	Antisérums		
	TFP	TFPSO	7-OHTFP
TFP	100%	<1%	<1%
7-OHTFP	25%	<1%	<100%
TFPNO	ND	<1%	<1%
TFPSO	<1%	<100%	<1%
NORTFP	<1%	<1%	<1%
NORTFPSO	ND	55%	<1%
FLUSO	<1%	62%	<1%

* le pourcentage de réaction croisée a été calculé par la méthode d'Abraham (J. Clin. Endocrinol. 29, 866, 1969).

Les méthodes de DRI mises au point sont sensibles à au moins 0,15 ng/mL et les courbes d'étalonnage sont linéaires entre 0,15 et 10 ng/mL. L'application de ces méthodes à l'analyse d'échantillons de plasma prélevés chez un volontaire qui a absorbé par voie buccale un comprimé de 5 mg de TFP montre qu'on peut mesurer en fonction du temps la concentration de TFP, de sulfoxyde de trifluopérazine et de 7-hydroxyTFP jusqu'à 48 heures après l'administration de la dose (figure 7). L'application de ces techniques à des échantillons prélevés chez des malades traités avec cet agent contribueront à établir les rapports qui peuvent exister entre la concentration du médicament dans le plasma et les métabolites, de même que la réaction, bonne ou mauvaise, au traitement.

Figure 7

Concentration de TFP dans le plasma en fonction du temps chez un volontaire en bonne santé qui a absorbé par voie buccale une dose unique de 5 mg de TFP.



L'épreuve ultime de spécificité dans une méthode d'analyse consiste à mesurer les isomères géométriques. Sous ce rapport, les méthodes de DRI présentent souvent la spécificité qu'on observe dans les systèmes biologiques. Une méthode de dosage de la doxépine, mise au point dans nos laboratoires, donne un exemple de la spécificité d'une méthode de DRI. On a préparé un antisérum de lapin dirigé contre l'acrylate de trans-N-desméthyldoxépine conjugué à de l'albumine de sérum de boeuf. L'antisérum obtenu ne réagit qu'à 9 % avec la cis-doxépine et est assez sensible pour mesurer la doxépine et la N-desméthyldoxépine jusqu'à 24 heures après l'administration d'une dose unique de 25 mg par voie buccale.

Utilisations futures du DRI

Avec les progrès de la biologie moléculaire et l'utilisation répandue des techniques de fusion cellulaire, le recours aux anticorps monoclonaux pour mettre au point des méthodes de DRI s'est avéré plus accessible. Toutefois, cette technique n'est pas sans présenter ses propres difficultés car, jusqu'à maintenant, l'utilisation des anticorps monoclonaux a été le plus souvent associée à des antigènes insolubles. Dans le cas des anticorps spécifiques à des médicaments, les antigènes sont souvent solubles, ce qui les rend donc moins immunogènes et diminue le nombre de clones positifs que l'on peut isoler. Dans notre expérience, nous avons dû dévier quelque peu des techniques conventionnelles de préparation des anticorps monoclonaux de façon à obtenir un nombre suffisant de clones positifs. Incidemment, nous ne faisons que commencer à utiliser cette technique mais nous entrevoyons déjà la possibilité de mettre au point des antisérums très spécifiques, dirigés non seulement contre les principaux psycholeptiques mais également contre beaucoup de leurs métabolites importants. On ne fait que commencer à exploiter les méthodes de DRI dans les études portant sur la stéréosélectivité.

Ces techniques nous permettront d'étudier la stéréosélectivité dans le métabolisme des médicaments et de déterminer l'importance des métabolites dans la réaction au traitement.

RÉFÉRENCES

Abraham, G.E., Solid-phase radioimmunoassay of estradiol-17beta, J. Clin. Endocrinol. Metab., 29 866, 1969.

Aravagiri, M., et al. Radioimmunoassay for the sulfoxide metabolite of trifluoperazine and its application to a kinetic study in humans, J. Pharm. Sci., 73, 1383, 1984.

Dudley, J. et al. Correlation of fluphenazine plasma levels versus clinical response in patients: A pilot study, Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat., 7, 791, 1983.

Hawes, E.M., et al. Therapeutic monitoring of chlorpromazine III: Minimal interconservation between chlorpromazine and metabolites in human whole blood under physiological conditions, Ther. Drug Monitoring, (submitted), 1985.

Hubbard, J.W. et al. Therapeutic monitoring of chlorpromazine I: Pitfalls in plasma analysis, Ther. Drug Monitoring, (in press), 1985.

MacKay, A.V.P. et al. The relationship of plasma chlorpromazine to its 7-hydroxy and sulfoxide metabolites in a large population of chronic schizophrenics, Br. J. Clin. Pharmac., 1, 425, 1974.

McKay, G., et al. Subnanogram determination of fluphenazine in human plasma by gas chromatography-Mass Spectrometry, Biomed. Mass Spect., 10, 550, 1983.

Midha, K.K. et al. Kinetics of oral trifluoperazine disposition in man, Br. J. Clin. Pharmac., 15, 380, 1983.

Midha, K.K. et al. Kinetics of oral fluphenazine disposition in humans by GC-MS, Eur. J. Clin. Pharmacol., 5, 709, 1983a.

Midha, K.K. et al. Stereospecific Radioimmunoassays for l-Ephedrine and d-Ephedrine in human plasma, J. Pharm. Sci., 72, 736, 1983b.

Midha, K.K., et al. Radioimmunoassay for trifluoperazine in human plasma,- Br. J. Clin. Pharmac., 12, 189, 1981.

Midha, K.K., et al. Radioimmunoassay for chlorpromazine in plasma, Clin. Chem., 25, 166, 1979.

Oliver, G.C. et al. The Measurement of digitoxin in human serum by radioimmunoassay, J. Clin. Invest., 47, 1035, 1968.

Yeung, P.K.F., et al. A comparison of two radioimmunoassays for 7-hydroxychlorpromazine: rabbit polyclonal antibodies versus mouse monoclonal antibodies, J. Pharmacol. Exp. Ther., (in press), 1985.

Yeung, P.K.F., et al. A study of the kinetics of chlorpromazine sulfoxide by a specific radioimmunoassay after a single oral dose of chlorpromazine in healthy volunteers, J. Pharm. Exper. Ther., 226, 833, 1983.

LES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE

CONVERGENCE DES MESURES NEUROPSYCHOLOGIQUES ET DES MESURES ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIQUES DE LA DÉSORGANISATION CÉRÉBRALE DANS LES PSYCHOSES ENDOGÈNES

Pierre Flor-Henry, M.D.

Université de l'Alberta

RÉSUMÉ

Les études neuropsychologiques des psychoses endogènes indiquent la présence d'un dysfonctionnement cérébral évoluant progressivement : moins grave dans les cas de dépression, de gravité moyenne dans les cas de manie et très grave dans les cas de schizophrénie. Fait étonnant, on observe cette même progression avec certains indicateurs neurophysiologiques, à savoir, la cohérence et la puissance de l'EEG (8-13 Hz). On décrit également les facteurs d'EEG fondamentaux dérivés d'une analyse en composantes principales à partir d'un échantillon important de volontaires normaux (1 - Puissance, 2 - Cohérence, 3 - Rapports de phase complexes, 4 - Log. des rapports de la puissance droite/gauche, 5 - Oscillations) et on les compare à la configuration neurophysiologique anormale d'un groupe de 19 exhibitionnistes.

Mesures neuropsychologiques

Des malades examinés consécutivement et satisfaisant aux critères de Taylor et Abrams pour la schizophrénie, la manie et la psychose dépressive ont participé à l'étude ainsi que des dépressifs névrotiques (Taylor et Abrams, 1975; Carney et coll., 1964). Aucun des sujets ne prenait de médicaments et tous étaient droitiers. On a administré une batterie de 15 tests neuropsychologiques qui ont généré 29 variables neuropsychologiques et on a également utilisé l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes (WAIS). Les tests étaient les suivants : la discrimination des phonèmes, les tests de cheminement A et B (Trail Making Test), la mémoire des formes, les Progressive Matrices de Raven (sur fond de couleur), le test de catégorisation, le test de localisation par le toucher (Finger Localization Test), le test de "tapping" à l'aide du doigt (Finger Tapping Test), le test d'aptitude rythmique de Seashore, le test de fluidité verbale dans sa version orale, le Purdue Pegboard Test, le Face-hand Test, le Dynamomètre, le test de reconnaissance par le toucher (L.J. Tactile Recognition), le test de fluidité verbale dans sa version écrite et le test de classement des cartes de l'Université du Wisconsin. À des fins de comparaison et de validation, on disposait de données analogues provenant de 134 témoins

normaux du même âge et du même sexe. Voici les données démographiques des groupes expérimentaux :

	Schizophrénie	Manie	Dépression (psychotique)	Dépression (névrotique)
Âge	31,8	39,5	37,2	34,3
Sexe (% de sujets masculins)	51%	50%	47%	43%
Études (années)	10,5	12,3	13,5	12,8
Q.I. pour l'échelle complète (WAIS)	88,6	99,2	108,3	110,4

Le classement des profils à partir des tests neuropsychologiques a été fait selon les méthodes de Reitan et Davison (1974) et de Selz et Reitan (1979) et sans connaître le diagnostic. Comme le montre le tableau suivant, les dépressifs névrotiques étaient les moins anormaux alors que les schizophrènes étaient les plus anormaux :

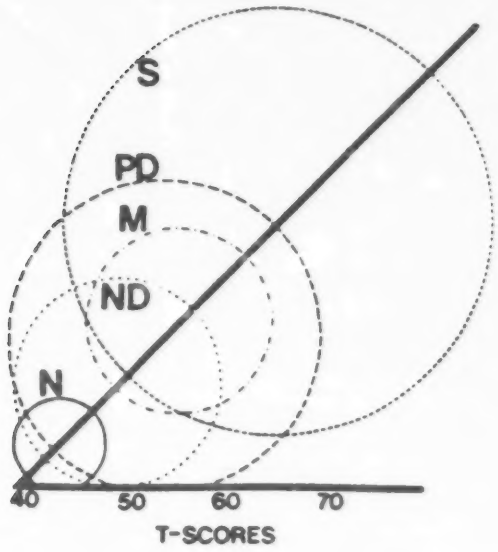
Tableau 1

	N	Anormalité (%)
Schizophrénie	32	91
Manie	28	79
Dépression (psychotique)	30	57
Dépression (névrotique)	24	42
TOTAL	114	68

Dans le but de diminuer le nombre de variables à étudier, nous avons effectué une analyse factorielle en composantes principales (Muliak, 1973) de 29 variables dérivées de 15 tests neuropsychologiques dans les quatre groupes de malades. Sept facteurs expliquant 73,1 % de la variance totale ont été transformés par rotation en une structure orthogonale simple selon le critère varimax (Kaiser, 1958). Avant la rotation, le premier facteur en importance avait trait à la gravité du dysfonctionnement neuropsychologique. La figure 1 montre la cote moyenne de chaque groupe diagnostique pour ce facteur : les cotes normalisées avec une valeur centrale de 40, une moyenne de 50 et un écart-type de 10.

Figure 1

Gravité selon les groupes



Cotes normalisées

Il y a une augmentation évidente du dysfonctionnement cérébral selon l'état des malades : moins grave dans le cas de dépression névrotique, de gravité croissante chez les dépressifs psychotiques et les maniaques et de gravité maximale chez les schizophrènes. A remarquer, la variabilité énorme dans le groupe des schizophrènes ainsi que le degré considérable de chevauchement avec les dépressifs psychotiques, et les résultats beaucoup plus homogènes des maniaques qui se situent entre les dépressifs psychotiques et les schizophrènes (Flor-Henry, Fromm-Auch et Schopflocher, 1983).

Mesures électro-encéphalographiques

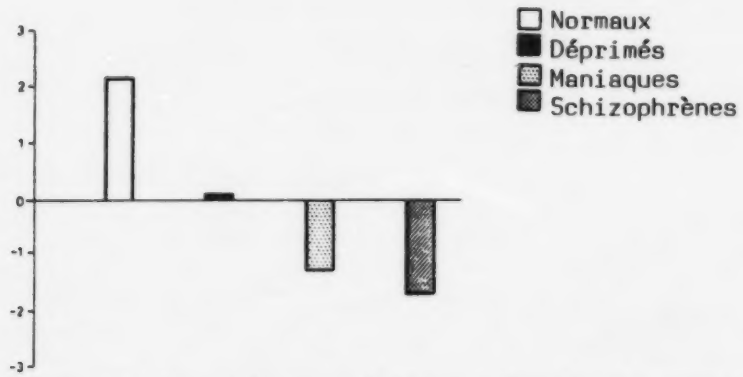
Dans une analyse multivariée de l'électro-encéphalogramme chez 63 dépressifs psychotiques, 75 maniaques et 53 schizophrènes qui satisfaisaient à la fois aux critères de recherche de Feighner et coll., (1972) et à ceux de Taylor et Abrams (1975), la cohérence est apparue comme un facteur important. On a comparé entre eux les malades qui ne prenaient aucun médicament et qui étaient tous droitiers puis, on les a comparés à 60 témoins normaux. On a analysé les dérivations temporales (T_3, T_4) et pariétales (P_3, P_4) dans un montage unipolaire avec la ligne médiane Cz comme référence. On a étudié les sujets au repos (les yeux ouverts (YO) et fermés (YF), au cours de deux tests cognitifs verbaux (sous-test de vocabulaire (VOC) du WAIS; test de fluidité verbale, version orale (FVO) et au cours de tests dans l'espace (sous-test des cubes (TC) du WAIS). Seule la

bande de fréquences alpha (8-13 Hz) a été considérée dans l'analyse statistique. Une analyse en composantes principales des 54 mesures électro-encéphalographiques pour chaque sujet et pour tous les états pathologiques dans les 4 groupes a donné quatre facteurs qui expliquaient 41 % de la variance totale. La rotation orthogonale quartimax a montré qu'il s'agissait de : 1- la cohérence; 2- la puissance et la variance; 3- la phase (antéro-postérieure); 4- un facteur complexe reliant le rapport de la puissance temporale droite/gauche au coefficient de variation de même qu'à la cohérence arrière-avant et les rapports de phase.

La figure 2 indique les moyennes normalisées des groupes dans le cas du facteur de cohérence. On peut voir que les individus normaux ont la cohérence la plus élevée, suivis des dépressifs psychotiques, et finalement des maniaques et des schizophrènes qui montrent la cohérence intra et inter-hémisphérique la plus faible (Flor-Henry, Kiles et Sussman, 1983).

Figure 2

Analyse multivariée de l'EEG dans les cas de psychose endogène



Moyennes de la cohérence générale selon le diagnostic

Dans une autre analyse de l'électro-encéphalogramme chez ces groupes, nous avons considéré, en plus de la puissance, de la variance, de la cohérence et des variables de phase dont il a déjà été question, une nouvelle mesure que nous avons introduite pour estimer le taux de fluctuation avec le temps de l'énergie dans les hémisphères droit et gauche (Flor-Henry et Koles, 1981). Par conséquent, le nombre de déplacements d'énergie par seconde dans les hémisphères droit et gauche, ou le nombre d'oscillations, est calculé 15 fois par seconde pendant des périodes de deux ou trois minutes. Une analyse en composantes principales des schizophrènes (n=53), des maniaques (n=75), des dépressifs psychotiques (n=53) et des témoins normaux (n=60) dans les cinq situations (YO, YF, Voc., FVO et TC) a produit 7 facteurs qui expliquaient 70 % de la variance totale. Après rotation orthogonale varimax, ces facteurs étaient : 1- la puissance et la variance; 2- les oscillations d'énergie dans les

hémisphères droit et gauche; 3- la cohérence; 4- la phase dans les hémisphères (gauche '' droit); antérieur '' postérieur : hémisphère (droit gauche); postérieur '' antérieur; 5- le Log. du rapport de la puissance temporale droite/gauche; 6- la phase : temporale '' pariétale gauche, droite et gauche : temporale '' pariétale droite, droite et gauche; 7- le Log. du rapport de la puissance pariétale droite/gauche. Ces facteurs ont été transformés en sept échelles correspondantes en attribuant aux facteurs des poids binaires selon que le coefficient de saturation des facteurs était élevé ou faible, et les poids des mesures ont été corrigés de façon à ce que les moyennes et la variance soient égales (moyenne de 0, variance de 1). On a montré, grâce à une analyse discriminante, que les divers groupes peuvent être différenciés l'un de l'autre : le facteur critique dépend de la situation. Dans la situation où les sujets avaient les yeux clos, les schizophrènes présentaient une puissance beaucoup moindre que les sujets normaux. Comme le montre le tableau 2, on obtient la diminution suivante de puissance alpha : elle est maximale chez les sujets normaux, elle diminue graduellement chez les dépressifs et les maniaques et elle atteint son minimum chez les schizophrènes (Flor-Henry, Reddon et Koles, en préparation, 1984).

Conclusion

Les résultats de ces mesures neuropsychologiques et de ces mesures statistiques quantitatives obtenues à partir d'un EEG chez des sujets normaux, des dépressifs, des maniaques et des schizophrènes sont remarquablement conséquents et convergents. Des mesures assez différentes de l'intégrité cérébrale, comme les paramètres neuropsychologiques, la cohérence de l'EEG et la puissance de l'EEG, montrent que le dysfonctionnement cérébral est moins grave chez les dépressifs (qui sont plus près des sujets normaux), de gravité moyenne chez les maniaques et de gravité maximale chez les schizophrènes. D'après ces indices de la désorganisation cérébrale, la manie et la schizophrénie ont beaucoup de points communs mais le dysfonctionnement est moins important dans les cas de manie.

Tableau 2

Analyse électro-encéphalographique des psychoses (8-13 Hz)

(Schizophrènes, N=53, maniaques, N=75, dépressifs, N=63, normaux, N=60)

Analyse discriminante

Test			Principales variables discriminatoires
Yeux fermés	*Schizophrènes	+0,90	Puissance et variance
$\bar{X}$ Global :	Maniaques	+1,97	
+2,85	Dépressifs	+3,26	
	*Normaux	+5,25	

Schizophrènes: Caractéristiques de l'EEG chez les sujets masculins et féminins
(P_3,P_4,T_3,T_4, -vs C_Z - YO, YF, VOC, FVO, TC)

RÉFÉRENCES

Carney, M.W.P., Roth, M. et Garside, R.F. (1965) The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of E.C.T. response. British Journal of Psychiatry, 111, 659-674.

Feighner, J.P., Robins, E., Guze, S.B., Woodruff, R.A. (Jr.), Winokur, G. et Munoz, R. (1972) Diagnostic criteria for use in psychiatric research. Archives of General Psychiatry, 26, 57-63.

Flor-Henry, P. et Koles, Z.J. (1981) Studies in right/left hemispheric energy oscillations in schizophrenia, mania, depression and normals. Advances in Biological Psychiatry, 6, 60-67.

------, Fromm-Auch, D. et Schopflocher, D. (1983) Neuropsychological dimensions in psychopathology. In P. Flor-Henry and J. Gruzelieer (eds) Laterality and Psychopathology, Elsevier Science Publishers, North Holland, 59-82.

------, Koles, Z.J. et Sussman, P.S. (1983) Multivariate EEG analysis of the endogenous psychoses. Advances in Biological Psychiatry, 13, 196-210.

Kaiser, H.F. (1958) The varimax criterion for analytic rotation in factor analysis. Psychometrika, 23, 187-200.

Muliak, S.A. (1973) The Foundations of Factor Analysis. McGraw-Hill Book Company, New York.

Reitan, R.M. et Davidson, L. (Eds) (1974) Clinical Neuropsychology: Current Status and Applications. New York: Wiley.

Selz, M. et Reitan, R. (1979) Rule for neuropsychological diagnosis: Classification of brain function in older children. J. Con. Clin. Psychol., 47, 258-264.

Taylor, M.T. et Abrams, R. (1975) Manic-depressive illness and good prognosis schizophrenia. American Journal of Pshychiatry, 132, 741-742.

BIOLOGIE MOLÉCULAIRE, BIOLOGIE CELLULAIRE, RECHERCHE SUR LES MÉDICAMENTS ET COMPORTEMENT HUMAIN

J. Fraser Mustard, M.D.

The Canadian Institute for
Advanced Research

RÉSUMÉ

On donne des exemples de la complexité de la recherche dans le domaine des sciences biologiques et de la rapidité avec laquelle elle a progressé. On évoque ensuite les besoins de changement et d'adaptation des structures institutionnelles de la recherche. On aborde plusieurs problèmes et obstacles comme le financement, les difficultés d'interaction entre les diverses disciplines, l'absence de mécanismes permettant la collaboration entre les universités. Enfin, on présente les solutions et les choix possibles.

L'évolution des nouvelles connaissances et leur application dans la société se sont accélérées dans la dernière partie du vingtième siècle. On reconnaît déjà l'impact de ce progrès dans un certain nombre de domaines comme l'"intelligence artificielle" dont la technologie commence à être appliquée en milieu de travail. Ceux qui participent à ces changements sont bien au courant de leurs effets sur la nature du travail et la productivité et connaissent bien les attitudes novatrices qu'il faudra entretenir face à la recherche et au développement pour profiter de ces nouvelles possibilités.[1]

La recherche et le développement dans le domaine des sciences biologiques appliquées à l'humain ont également progressé à un rythme extraordinairement rapide au cours des dernières années. On n'a qu'à considérer la mise au point d'une lignée cellulaire qui synthétise la protéine manquante chez les hémophiles pour saisir la rapidité d'évolution et la complexité de la recherche dans le domaine des sciences biologiques. Certains groupes sont au courant de la concentration de ressources nécessaire à la poursuite de programmes de recherche concurrentiels dans ces domaines qui évoluent rapidement([2]). Les étapes finales de l'isolation du facteur VIII (la protéine absente dans l'hémophilie), la caractérisation de ses séquences-clés d'acides aminés, la création de copies de l'ADN et le clonage des cellules qui fabriquent le facteur VIII ont pris environ trois ans, et plus de quarante chercheurs possédant un Ph.D. y ont participé. Nous verrons évidemment d'autres applications importantes de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire en ce qui concerne les troubles du sang, en partie à cause de la facilité d'accès de ce tissu et des connaissances étendues que l'on possède déjà dans ce domaine.

Lorsqu'on considère le système neurologique et le comportement, le problème est plus complexe car, comme vous le savez tous, nous ne possédons pas encore les connaissances de base, les détails concernant la structure et les fonctions, que nous possédons déjà en hématologie. Toutefois, nous avons acquis de nouveaux outils pour étudier le cerveau humain et nous avons maintenant la possibilité d'accroître notre connaissance de ce système biologique beaucoup plus complexe. L'application des techniques de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire aux fonctions des tissus nerveux en rapport avec le comportement, l'intelligence et la mémoire nous offre des possibilités énormes de recherche pour l'avenir et les résultats de ces recherches nous obligeront à prendre des décisions difficiles au sujet de l'utilisation des nouvelles connaissances acquises.

J'aimerais citer un exemple pratique des progrès de la biologie cellulaire en rapport avec le système nerveux et le comportement. Les phosphatidyl-inositols représentent un groupe mineur de phospholipides, mais tout à fait unique dans la membrane cellulaire. On s'est d'abord intéressé à ces phospholipides et aux fonctions cellulaires en rapport avec la transmission de l'influx nerveux. Nous savons maintenant, d'après les études sur les corpuscules sanguins et d'autres cellules, que les phosphatidyl-inositols sont probablement les phospholipides qui jouent un rôle important dans la réponse de la plupart des cellules aux stimuli([3]) et qu'ils participent étroitement à la communication entre les cellules, ce qui représente bien sûr un aspect important de la fonction du tissu nerveux. On sait maintenant que le lithium, qui est utilisé dans le traitement des troubles maniaco-dépressifs, influence le métabolisme des phosphatidyl-inositols. Le lithium inhibe la dégradation des phosphates d'inositol ([3].[1]), lesquels sont des produits de dégradation des phosphatidyl-inositol; il joue un rôle important dans la mobilisation du calcium à l'intérieur des cellules; il agit également sur l'activation des protéines responsables des processus qui, à l'intérieur des cellules, influent sur la sécrétion et le mouvement cellulaires. Nous savons également que l'autre produit de l'action de la phospholipase C est le 1,2-diacylglycérol. Ce composé active une protéine kinase qui a également un rôle important à jouer dans les réponses biologiques des cellules et qui agit en synergie avec le triphosphate d'inositol. Cet effet du lithium sur le métabolisme du phosphatidyl-inositol peut-il nous aider à comprendre comment le lithium exerce ses effets? Dans l'affirmative, comment une connaissance plus poussée de cette voie métabolique et de sa modulation pourra-t-elle nous aider à comprendre les troubles du comportement et à déterminer le traitement qui s'impose?

Finalement, nous savons que, lorsque ces phosphatidyl-inositols sont stimulés, ils peuvent libérer de l'acide arachidonique qui se transforme en diverses prostaglandines et thromboxanes qui modulent également les fonctions cellulaires([3]). Le régime influence la composition en acides gras de ces phospholipides. Nous savons que les régimes riches en acides gras polyinsaturés, comme l'acide éicosapentaénoïque, modifient considérablement les réponses de ces phospholipides et influencent les fonctions cellulaires qui ont un rôle à jouer dans le développement des maladies cardio-vasculaires. On croit que l'une des raisons pour lesquelles les Esquimaux du Groenland ont une si faible incidence en maladies cardio-vasculaires est

que leur régime renferme une grande quantité d'acide éicosapentaénoïque. Ces connaissances n'ont pas encore été tellement appliquées à l'étude d'autres systèmes de l'organisme comme le système nerveux. Il est toutefois évident que l'application générale des nouvelles connaissances à la biologie cellulaire se répercutera sur l'application des connaissances du métabolisme des phosphatidyl-inositols et de l'acide arachidonique au système nerveux. Les disciplines qui participeront au développement et à l'application de ces connaissances au système nerveux seront la biochimie, la biologie cellulaire, les sciences neurologiques, la psychiatrie, la psychologie, la nutrition et la pharmacologie. Comment concentrer les effectifs scientifiques qui produiront la dynamique intellectuelle propre à faciliter les interactions interdisciplinaires nécessaires à une recherche efficace dans ce domaine?

J'ai présenté cet exemple pour démontrer l'extraordinaire excitation qui règne dans la recherche moderne en sciences biologiques mais également pour illustrer ses progrès rapides et sa complexité. Avec les connaissances dont nous disposons maintenant, les disciplines traditionnelles sont probablement de moins en moins utiles pour établir des méthodes de recherche concernant le genre de problème que nous pouvons maintenant étudier. Nos structures institutionnelles doivent donc être modifiées et adaptées dans le but de profiter des nouvelles possibilités. Nous voyons apparaître de nouvelles façons d'étudier les problèmes dans un certain nombre de domaines, y compris les sciences neurologiques. On peut donner comme exemple d'une telle adaptation l'appui de la MacArthur Foundation à un programme([4]) qui vise à réunir plusieurs disciplines différentes dans un certain nombre d'établissements dans le but de s'attaquer à des problèmes de recherche complexes dans le domaine des sciences du comportement. Il s'agit d'un réseau scientifique. L'université Rockefeller a également pris une initiative semblable en formant un réseau en sciences neurologiques sur la côte est des États-Unis. Ces domaines complexes exigent qu'on réunisse des ressources de recherche qui n'ont pas encore été développées de façon à combler les vides entre les disciplines, à créer une concentration des effectifs et à diminuer les barrières qui nuisent actuellement à l'activité intellectuelle nécessaire au progrès dans ces domaines de recherche.

La recherche moderne a comme caractéristique de nécessiter une concentration des effectifs et des ressources pour être efficace. Nous connaissons tous la valeur indiscutable de la tomographie par positrons et de la résonance magnétique nucléaire dans l'étude du système nerveux. Les outils et les instruments de la génération suivante, encore plus sophistiqués, sont des moyens puissants pour étudier les fonctions du cerveau. Ces installations sont très coûteuses et doivent donc être centralisées afin qui de nombreux chercheurs puissent les utiliser. Comment développer des réseaux qui rentabiliseront ces établissements?

Les interactions entre les diverses disciplines qui sont nécessaires dans les domaines de recherche où l'évolution est rapide exigent la création d'effectifs scientifiques qu'il n'est pas facile de réunir dans un seul établissement au Canada. Nos universités sont financées principalement en vue de l'éducation des masses et la recherche fondamentale n'a

qu'un rôle accessoire. Les domaines de recherche actuels évoluent tellement rapidement que, pour réunir les effectifs de recherche capables de réussir et de soutenir la concurrence, il faut de nouvelles politiques en matière de financement de la recherche, des politiques à la mesure des nouveaux défis. Cela s'avère difficile vu le mode de financement actuel qui s'appuie sur le rôle d'éducation des masses des universités. Ces dernières peuvent-elles réellement soutenir le genre de recherche fondamentale et appliquée dont nous avons besoin alors qu'elles suffisent à peine à faire face aux frais généraux des recherches qu'elles entreprennent actuellement? Ne devrions-nous pas modifier la structure des mécanismes de financement de la recherche de façon à les faire évoluer en accord avec la recherche moderne?

Les liens existant entre la recherche fondamentale, la recherche appliquée et la recherche de développement évoluent également. Le laps de temps qui doit s'écouler entre le développement des nouvelles connaissances et leur application est devenu très court dans certains domaines. Les liens qui existent dans nos établissements entre la recherche fondamentale, la recherche appliquée et la recherche de développement sont-ils appropriés dans le cadre des changements qui se produisent? Nos politiques en matière de recherche industrielle appliquée à la santé ont-elles causé du tort au Canada et empêché le développement d'une recherche industrielle efficace dans le domaine des sciences biologiques et la mise au point de médicaments utilisables chez l'humain? Le moment n'est-il pas venu de modifier ces politiques si nous voulons renforcer les liens entre la recherche fondamentale, la recherche appliquée et la recherche de développement et rendre plus efficace l'application des nouvelles connaissances dans le domaine de la santé?

Le défi que doit relever le Canada, et tous les pays en fait, est évident. Si nous ne faisons rien pour moderniser nos institutions et notre façon de financer la recherche, nous finirons par prendre un retard considérable dans notre développement. Au lieu de profiter de notre acquis et de progresser, nous ferons des travaux de recherche dérivés de travaux effectués auparavant dans d'autres pays et nous devrons lutter continuellement pour rester à jour. Nous serons alors incapables de retenir dans notre pays les talents nécessaires pour appliquer les connaissances nouvelles et nous pourrions avoir de la difficulté à nous adapter aux progrès résultant de ces nouvelles connaissances et auxquels doivent s'adapter toutes les sociétés.

Vous tous qui oeuvrez dans le domaine de la santé mentale saisissez bien ce que signifierait l'incapacité de suivre le développement des nouvelles connaissances et leurs applications pour l'un des problèmes de santé les plus importants et les plus complexes dans notre société : la maladie mentale.

Les problèmes et les solutions

Un récent éditorial dans Science[5] traitait des nouvelles approches de recherche. On y lisait :

"Il est vital que les universités considèrent sérieusement leur avenir. De nouvelles voies s'ouvrent aux universités, mais celles-ci ne font que vaquer à leurs occupations quotidiennes. Le besoin le plus urgent de l'enseignement supérieur en ce moment est peut-être d'établir un plan de développement des institutions pour la prochaine génération d'universités de recherche. On pourrait d'abord commencer par établir des réseaux de recherche et d'enseignement dans les domaines de technologie de pointe; des alliances se formeraient à partir de l'interaction des facultés et des étudiants... Les "consortiums" pourraient être à la base de ce que seront les universités du vingt-et-unième siècle."

À la lumière des observations précédentes, on peut résumer ainsi les problèmes que la recherche canadienne aura à surmonter :

. Les universités sont financées par les provinces qui sont naturellement réticentes à concentrer les ressources dans quelques établissements choisis. Mais sans la concentration des ressources, il est difficile d'obtenir une "masse critique" de chercheurs doués nécessaires pour que le pays soit concurrentiel à l'échelle internationale.

. Selon les dispositions de financement actuelles, les fonds accordés à une université sont principalement liés à la fonction d'enseignement. Plus il y a d'inscriptions, plus les revenus sont élevés. Cette situation rend difficile la concentration des chercheurs doués car les effectifs nécessaires en recherche ne sont pas directement liés au nombre d'étudiants inscrits au premier cycle.

. La politique actuelle des organismes fédéraux qui subventionnent les universités fait que ces dernières doivent absorber les coûts indirects de la recherche. Par ailleurs, leurs propres revenus ayant diminué au cours des dernières années, les universités sont beaucoup moins en mesure de supporter les coûts directs de la recherche, et la qualité des équipements de recherche a beaucoup diminué.

. Il n'y a pas beaucoup d'échanges entre les universités et les activités de recherche et de développement dans l'industrie, c'est-à-dire entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée. Par conséquent, notre recherche universitaire est beaucoup moins financée par des sources non gouvernementales que dans d'autres pays.

. La structure "départementale" des universités, qui cloisonne les disciplines, rend difficile la collaboration interdisciplinaire qui est essentielle dans de nombreux nouveaux domaines de recherche.

. Il n'existe aucun mécanisme pour faciliter la collaboration entre les universités, surtout entre les universités de diverses provinces. Il devient alors difficile de réunir les ressources nécessaires et ainsi obtenir une concentration des compétences en recherche.

Vers une solution

La situation serait grandement améliorée si les gouvernements fédéral et provinciaux participaient à l'élaboration de nouvelles dispositions de financement pour les universités, en particulier des dispositions exigeant que les gouvernements financent autant les coûts indirects que les coûts directs de la recherche ([2],[6],[7]).

L'établissement de ce que l'on a souvent appelé des "centres d'excellence" dans les universités pourrait régler une partie des problèmes([6]). Ces groupes de recherche universitaires non seulement contribuent à soutenir la concurrence et à produire de la recherche d'excellente qualité mais servent également à former une nouvelle main-d'oeuvre hautement qualifiée dans des domaines où la demande est forte et la croissance est rapide. Les centres d'excellence qui ne sont pas affiliés à une université seraient moins souples et détourneraient des ressources qui seraient normalement consacrées à la formation de la main-d'oeuvre qualifiée dont la société a besoin.

Même si toutes ces dispositions étaient prises, il resterait toutefois un certain nombre de problèmes importants :

- comment obtenir une concentration des ressources en recherche difficile à réaliser dans les établissements actuels,
- comment promouvoir les interactions entre les diverses disciplines,
- comment encourager une collaboration fructueuses entre les universités et le secteur privé,
- comment s'assurer une recherche concurrentielle et d'excellente qualité dans les nouveaux domaines de recherche.

On peut considérer un certain nombre de solutions à ces problèmes :

1. Une nouvelle université consacrée à la recherche - On pourrait tenter de créer une nouvelle université d'envergure "nationale", située dans une région déterminée et qui ferait surtout de la recherche avancée dans des domaines nécessitant de fortes concentrations de capitaux et qui dispenserait un enseignement supérieur plutôt qu'un enseignement de premier cycle. Une telle université permettrait de concentrer les ressources et, bien organisée, elle pourrait produire le genre de travail multidisciplinaire requis dans de nombreux nouveaux domaines de la recherche. L'établissement d'une telle université exigerait toutefois une mise de fonds massive ainsi qu'un budget d'exploitation substantiel. De plus, la concentration des ressources tant intellectuelles que matérielles affaiblirait les établissements actuels et susciterait beaucoup d'opposition de la part des universités.

2. Des réseaux de recherche - On pourrait également former, grâce à l'initiative des organismes fédéraux de financement ou des universités elles-mêmes, un série de réseaux de recherche réunissant des chercheurs doués provenant de diverses régions du pays qui feraient des recherches sur des problèmes d'intérêt commun. Ces réseaux pourraient également partager, comme le TRIUMF, les mêmes installations. De cette façon, on a de meilleures chances de succès. Les établissements centralisés servent toutefois principalement à un groupe de chercheurs dans des domaines divers et ne créent pas habituellement une concentration des ressources dans des secteurs particuliers de la recherche. Il y a également les problèmes auxquels les universités doivent faire face lorsqu'elles établissent des réseaux à cause du fait qu'elles ne sont pas structurées pour développer et exploiter des réseaux.

3. Des instituts privés - Ces instituts réuniraient les avantages des autres solutions proposées tout en évitant leurs inconvénients. Leur but est de profiter des centres majeurs de recherche qui existent au pays au lieu d'essayer d'en faire une réplique dans un endroit isolé. D'un autre côté, ils seraient indépendants et pourraient choisir d'investir dans certains domaines -- et dans certaines personnes. Ils pourraient se donner un but et répondre aux besoins de la société canadienne. Cette solution permet de faire face, dans des domaines particuliers, aux nouvelles initiatives en matière de recherche, aux problèmes de concentration des ressources, aux interactions multidisciplinaires, et d'établir des liens avec le secteur privé. Cette solution présenterait l'avantage d'approfondir les recherches qui se font déjà dans certains secteurs et pourrait également créer de nouvelles méthodes de recherche difficiles à introduire dans les établissements actuels. Cela est particulièrement vrai des domaines de recherche où l'innovation et la concentration des ressources sont des facteurs importants de progrès futurs.

En identifiant les voies possibles, en mobilisant les ressources nécessaires pour s'y engager et en prenant de nouvelles dispositions, nous pourrons stimuler et concentrer les efforts de recherche au Canada et contribuer de façon significative à cette relance de la recherche si importante pour le développement économique et social du pays à moyen et à long terme.

RÉFÉRENCES

1. Bell, D. - The coming of post-industrial society, Books, Inc,. New York, 1976

2. The Commission on the Future Development of the Universities of Ontario - Ontario Universities: Options and Futures. Ontario Government Bookstore, Toronto, 1984.

3. Berridge, M.J. - Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. Biochem. J., 220, 345-360, 1984

3.1 Berridge, M.J., Downes, C.P. et Hanley, M.R. - Lithrium amplifies agonist - dependent phosphatidytimositor responses in brain and salivary glands. Biochem. J., 206 587-595, 1982

4. The John D. and Catherine T. MacArthur Foundation - Report on 1980 and 1981. Marquette Building, Chicago.

5. Vandiver, F.E. - Universities: The next iteration? Science, 225:791, August 24, 1984.

6. Johnson, A.W. - Giving greater point and purpose to the federal financing of post-secondary education and research in Canada. A report prepared for the Secretary of State of Canada, 1985.

7. Editorial, "Boosting University Research", The Toronto Star, March 24, 1985.

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT AU CANADA

ANDREW J. MORIARITY, M.D.

Biomedical Resources/Medi-Edit Ltd.

Certains d'entre nous ont été assez naïfs pour croire que la description du code génétique de l'ADN il y a 20 ans pouvait régler tous nos problèmes biomédicaux. Mais cela ne s'est pas passé ainsi et ne pouvait pas se passer ainsi, pas plus que le dictionnaire ne peut refléter les oeuvres de Shakespeare.

La fin ultime de la biotechnologie est bien sûr de traiter les gènes humains et beaucoup de gens ne réalisent pas à quel point nous sommes prêts d'atteindre cet objectif. Il y a à peine 10 jours environ, le National Institute of Health a publié des directives concernant le traitement des gènes humains et a précisé les points à considérer dans le Federal Register. Le traitement des gènes est maintenant considéré comme possible pour certaines maladies mortelles rares. À ceux que répugne l'idée d'utiliser les manipulations génétiques chez des humains, je rappelle une déclaration de Robert Sinsheimer il y a dix ou quinze ans.

"Je sais qu'il y a des gens qui répugnent à l'idée et à la perspective d'utiliser les manipulations génétiques, qui craignent avec raison que nous libérions des forces dépassant la mesure humaine et qui refusent de prendre cette responsabilité. Je dirais à ces gens qu'ils ne considèrent pas la situation actuelle dans son ensemble. Ils ne font pas partie des perdants de la loterie chromosomique qui oriente si profondément notre destinée. Cette réponse ne vient pas des 250 000 enfants qui naissent chaque année aux États-Unis avec des tares structurales ou fonctionnelles dont on estime que 80 % sont d'origine génétique.

"En devenant plus libre, l'être humain diminue ses contraintes et les choses qu'il doit accepter comme telles. L'égalité des chances est un but louable dans le contexte de la diversité génétique à laquelle l'homme ne peut échapper actuellement. Mais que signifie l'égalité des chances pour un enfant dont le QI est de 50?"

On s'attend d'ici les 12 prochains mois, à ce qu'au moins un projet précis d'expérience soit soumis dans le domaine du traitement des gènes humains. On envisage deux types de traitement des gènes : celui des cellules somatiques et celui des cellules germinales. Seul le traitement des cellules somatiques fait l'objet d'études en ce moment et il s'agira probablement d'un traitement in vitro des cellules de la moelle osseuse d'un malade à l'aide d'un rétrovirus porteur d'un gène codant pour un enzyme déficient. Les premiers candidats seront des sujets homozygotes souffrant d'une carence enzymatique, comme dans la maladie de Lesch-Myhan (hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase) et dans certaines immunodéficiences graves (purine nucléoside phosphorylase et adénosine désaminase).

Comme dans le cas des produits pharmaceutiques, il faudra obtenir de bons résultats chez les animaux, évaluer les risques de produire des virus pathogènes ou des cancers. Ces résultats doivent 1) indiquer l'efficacité du système, 2) déterminer si l'expression est suffisante dans les cultures de moelle osseuse animale et 3) démontrer l'innocuité en ce qui a trait aux effets pathogènes, dont le pouvoir cancérogène du rétrovirus utilisé comme système vecteur. On n'envisage pas sérieusement un traitement des gènes des cellules germinales pour le moment.

On s'accorde à dire que la recherche sur la recombinaison de l'ADN a immédiatement quatre effets cliniques importants : 1) la détection des porteurs lors du diagnostic prénatal, 2) une meilleure compréhension du fondement moléculaire des maladies génétiques, 3) la fabrication de produits biologiques et 4) le traitement des gènes humains. Les produits biologiques déjà préparés sont l'insuline humaine, les hormones de croissance humaines et les interférons. Les produits qui seront bientôt prêts sont les vaccins, les constituants du sang, de nouvelles hormones et des substances diagnostiques. Dans le cas des vaccins, les plus intéressants sont sans doute celui contre la rage et celui contre la poliomyélite. Puisque la plupart des cas de paralysie infantile dans le monde aujourd'hui proviennent de l'utilisation de produits à base de virus vivants, il est important de mettre au point un antigène puissant non vivant. Les techniques de recombinaison de l'ADN permettent maintenant de le faire. En ce qui concerne l'hépatite, on a affirmé avoir mis au point le premier vaccin destiné à prévenir le cancer. Un article paru récemment dans Science décrit un second antigène de l'hépatite qui réagit avec les anticorps du malade atteint de cancer hépato-cellulaire. Et, bien sûr, nous avons toujours rêvé d'un vaccin contre le virus de la grippe qui fournirait une meilleure protection contre les diverses souches de virus causant des épidémies.

Comme le Dr Mustard l'a signalé, on est en train de fabriquer actuellement un nouveau produit important de la recombinaison de l'ADN, le facteur VIII, ainsi que l'albumine sérique, de nouveaux agents trombolytiques et des immunomodulateurs comme l'interleukine 2, qu'on étudiera sous peu en clinique pour le traitement du cancer. Il existe également un grand nombre de nouvelles neurohormones et on a dit de la neurobiologie qu'elle serait le prochain domaine où la biotechnologie serait exploitée à fond. En ce qui a trait aux substances diagnostiques, il sera possible grâce aux sondes de l'ADN et aux anticorps monoclonaux, de diagnostiquer une grande variété de troubles génétiques et, bien sûr, on étudie présentement la possibilité de les utiliser dans le diagnostic et le traitement du cancer.

Et il est toujours réconfortant de penser que la biotechnologie aura sans nul doute ses effets les plus importants et les plus significatifs sur le développement de l'agriculture.

J'ai pensé vous entretenir d'un sujet plus approprié peut-être pour cet auditoire de psychiatres, et j'aimerais vous dire quelques mots de la génétique moléculaire qui s'exprime dans les neurones. Il est bien connu que le système nerveux central est constitué d'un vaste réseau de neurones et que ceux-ci sont uniques du point de vue anatomique et fonctionnel. Il

est maintenant possible d'isoler les gènes qui s'expriment dans les neurones et qui sont responsables des modifications du comportement. Toutefois, l'être humain est beaucoup trop compliqué et nous devons nous tourner vers des animaux comme le ver de terre pour apprendre comment procéder. Le ver possède 273 neurones, tous différents, mais qui s'appliquent à des activités particulières, dont les modifications du comportement. Toutefois, le meilleur organisme utilisé jusqu'à maintenant pour examiner ces modifications - l'équivalent génétique de la drosophile - est l'escargot de mer. On peut étudier chez l'escargot les activités du comportement adopté au cours de la "ponte" à l'aide des techniques d'hybridation in situ. Les chercheurs en biologie sont capables d'analyser l'expression génétique particulière d'un neurone qui provoque des modifications de la morphologie et du comportement. La propriété fondamentale de cet organisme est la belle et délicate intégration des activités fondées sur les rapports entre un gène et un peptide. Le comportement de l'escargot de mer s'appuie sur un ensemble de systèmes peptidiques dont la séquence d'acides aminés est différente. Les gènes responsables se transforment également et forment de nouveaux peptides.

Nous savons tous que le comportement s'appuie finalement sur deux considérations. La spécificité des "circuits" et les neurotransmetteurs. Certains neurotransmetteurs agissent comme des neurohormones, à la fois localement et à distance. Ces neurohormones peuvent agir sur différentes cellules cibles et produire différents effets. Un seul système déclencheur -initiateur de translation peut contrôler plus d'une hormone et réunir plusieurs hormones peptidiques dans des vésicules qui peuvent être libérées en même temps. On a ici coordination de la synthèse et de la libération. De plus, des précurseurs polyprotéiques dont le rôle est ambigu produisent diverses "combinaisons" d'activités peptidiques en modifiant simplement la voie métabolique. Il y a également dans ces polypeptides des acides aminés inertes au plan fonctionnel mais qui, au plan chimique, sont à la source de nouvelles activités. Différentes combinaisons de peptides ayant la même séquence d'acides aminés donnent des comportements différents; on peut voir comment des comportements complexes peuvent provenir de l'assemblage subtil d'activités individuelles.

Cela me rappelle les propos de Szent-Gygorgi il y a quelques années, lorsqu'il décrivait les fondements biochimiques de la vie organisée. Si le corps humain n'était rien d'autre qu'un sac rempli de substances biochimiques et d'enzymes, il cesserait rapidement de fonctionner et s'épuiserait lui-même en quelques heures. Le secret de la vie réside dans l'assemblage délicat d'une foule de voies métaboliques indirectes ou de rechange qui permettent de conserver la vie.

Il y a d'autres exemples des progrès effectués en biotechnologie : on a décrit récemment un ganglioside associé à un neuroblastome. Ce ganglioside est un glycosphingolipide renfermant de l'acide sialique et il est situé principalement à la surface des cellules. On peut le détecter dans le sang seulement lorsqu'il y a présence de neuroblastomes et on ne peut pas le détecter chez les sujets en rémission ou les sujets normaux. On l'a identifié grâce à la chromatographie sur couche mince des produits de dégradation enzymatique et il semble identique au ganglioside G de la maladie de Tay-Sachs. Si ces observations sont confirmées, il semblerait

que cet antigène tumoral peut être utilisé non seulement pour diagnostiquer ce type de cancer mais également pour évaluer la réponse thérapeutique. Le marqueur tumoral idéal serait un produit provenant de la tumeur, qui peut être détecté dans le sang proportionnellement à la masse de la tumeur et qui ne doit pas se trouver chez les sujets normaux.

Un autre exemple des progrès accomplis a trait plus directement aux recherches neurologiques auxquelles vous vous intéressez. Un étudiant de la Saskatchewan qui a fait sa médecine à l'Université de Toronto et qui a reçu un Ph.D. de Harvard est devenu un expert dans les modifications qui se produisent au niveau des acides nucléiques et des protéines dans les cellules du cerveau en rapport avec la mémoire. Le Dr Sam Bogoch a décrit une nouvelle entité protéique qui semble liée à l'"activité" des cellules du cerveau responsables de la mémoire. En étudiant cette substance, il a émis l'hypothèse que la cellule du cerveau la plus "active" serait une cellule tumorale et il a en fait trouvé cette protéine en grande quantité. Il l'a nommée "malignine" et il l'a définie comme étant un antigène non différencié du cancer qui se trouve dans le sang de nombreux cancers et que sa concentration dans le sang est proportionnelle à la masse tumorale; elle diminue après chirurgie ou irradiation et disparaît lors de la guérison.

Il y a maintenant au Canada un certain nombre de petites entreprises "pharmaceutiques" en développement. Six ou huit petites entreprises diagnostiques sont nées grâce aux recherches faites dans les universités dans le domaine des anticorps monoclonaux seulement. J'ai été associé pendant de nombreuses années à une autre entreprise, Chembiomed Ltd., à Edmonton. Il y a environ huit ans, l'Université de l'Alberta m'a consulté à propos d'un nouveau procédé mis au point par l'un de ses professeurs; il s'agissait de la première synthèse chimique des déterminants antigéniques des groupes sanguins humains. La technique des anticorps monoclonaux n'existait pas encore à l'époque et le but visé était de fabriquer une lignée supérieure d'anticorps de chèvre pour déterminer les groupes sanguins humains à l'aide des déterminants antigéniques synthétiques. Après que Milstein eût décrit la préparation des anticorps monoclonaux, Chembiomed a transformé son procédé et prépare maintenant toute une gamme de produits diagnostiques pour identifier les groupes sanguins à l'aide d'anticorps monoclonaux de souris. En fait, trois des quatre premiers produits d'identification des groupes sanguins à l'aide des anticorps monoclonaux approuvés par le Bureau of Biologicals de Washington sont préparés par Chembiomed.

Ces progrès ont été réalisés grâce aux travaux de recherche de premier ordre du professeur R.U. Lemieux à l'Université de l'Alberta. Il a poussé plus loin ses travaux et utilise maintenant des techniques sophistiquées comme la RMN et les anticorps monoclonaux pour décrire le rôle des glucides, sous forme de glycolipides et de glycoprotéines, dans la communication intercellulaire. Ces travaux sont très importants pour nous aider à mieux comprendre des maladies comme le cancer, étant donné surtout que nous savons déjà que les antigènes des groupes sanguins sont impliqués de diverses façons dans le processus cancérogène.

La biotechnologie a connu d'autres progrès qui intéresseront ceux qui se rappellent les travaux des Dr Hoffer et Osmund; on a décrit récemment la façon dont l'acide ascorbique peut modifier le comportement d'un individu en réponse aux neuroleptiques puissants. L'administration de vitamine C provoque une augmentation importante de la concentration de cette vitamine dans le néostriatum et augmente le potentiel d'action du néostriatum. Des doses élevées bloquent la réponse aux amphétamines, suggérant une modification du comportement causée par la dopamine. Cela nous rappelle évidemment l'utilisation de doses massives de vitamines pour traiter la schizophrénie et la façon dont ce traitement peut activer ou modifier l'action des neuroleptiques.

On a également décrit récemment un anticorps monoclonal contre les plaques athéroscléreuses. Cet anticorps monoclonal forme un complexe spécifique avec les foyers d'athérosclérose et, à condition qu'on puisse bien le sélectionner, pourrait selon toute probabilité activer le complément, mobiliser les macrophages et accélérer la phagocytose des lipides accumulés. On pourrait en fait obtenir un "vaccin" contre l'athérosclérose.

Je ne serais pas à la hauteur de ma réputation si je ne parlais pas plus particulièrement de l'effet des brevets sur le développement de la biotechnologie. La plupart des gens croient que les brevets de Chakrabarty ont été les premiers brevets émis pour de nouvelles formes de vie, mais on émet en fait des brevets portant sur des micro-organismes depuis plus de 30 ans. À l'échelle internationale, divers problèmes entravent le développement, notamment la reconnaissance réciproque, les divergences dans les modes d'octroi des brevets d'un pays à l'autre et l'observation de ces formalités par les bureaux d'émission de brevets des différents pays. Parmi les exigences attachées à l'émission d'un brevet pour une forme de vie ou un micro-organisme, mentionnons qu'il faut déposer un échantillon dans une agence officielle de collection de cultures. Toutefois, le Japon surtout et certains pays d'Europe ont élevé des barrières contre le libre-échange des cultures de référence et nuisent donc à la libre circulation de la biotechnologie qui est essentielle au progrès dans ce domaine à l'échelle internationale. De plus, les litiges et les hésitations apparentes des cours de brevets ont introduit un certain élément d'imprévisibilité qui rend encore plus difficiles les décisions commerciales à long terme.

Au Canada, nous faisons face à un problème particulier, l'octroi obligatoire de permis. Il s'agit d'une mesure tout à fait idiote mais la plupart des provinces en conviennent maintenant et s'entendent de plus en plus sur le fait que la loi devrait être modifiée. Toutefois, récemment encore, le 1er janvier 1985, le gouvernement fédéral a révoqué les permis de fabrication de l'un des quelques produits importants qui demeuraient encore disponibles au Canada, sans attendre le rapport final de la Commission Eastman sur l'industrie pharmaceutique.

En résumé, et en me basant sur la longue discussion qui a eu lieu sur les changements technologiques, je citerai Drucker en disant qu'il n'est plus question de savoir si les Canadiens désirent des changements technologiques mais de savoir comment ils s'en accommoderont et comment ils

s'adapteront à ce phémomène inévitable, en tentant de l'intégrer à une période de croissance économique marquée de justice sociale. Pour ce faire, nous devrons d'une façon ou d'une autre faire de la science une valeur sociale et mieux l'intégrer dans notre système socio-politique. Nous aurons donc besoin de l'appui du gouvernement mais dans le cadre d'objectifs politiques bien définis. Autrement, la science deviendra la victime de la bureaucratie elle-même et succombera sous son poids. Il faut toujours avoir conscience que l'aide de l'État provoque de multiples distorsions.

Mais en terminant, j'aimerais faire une série de recommandations. La société canadienne devrait accorder une plus grande priorité à la libre entreprise et à un climat industriel davantage orienté vers le profit. Les laboratoires du gouvernement fédéral devraient maintenant avoir des objectifs mieux définis, surtout les nouvelles installations. Ils doivent d'une façon ou d'une autre être plus directement critiqués par leurs pairs et par des comités de révision représentatifs. Les programmes d'aide à l'industrie devraient être simplifiés et plus ouverts aux risques. À long terme, l'aide de l'État devra reposer sur des mesures fiscales incitatives plutôt que sur des subventions administrées. Les activités technologiques seront ainsi plus directement apparentées aux profits et pertes d'une entreprise.

Il est incontestable que l'État doit subventionner davantage la recherche fondamentale dans les universités. Il faudrait couvrir une plus grande partie, sinon la totalité, des frais généraux de la recherche. Le CRSNG et le CRM devraient jouer un rôle important de coordination dans l'allocation des subventions destinées à la recherche universitaire. De plus, des mesures incitatives spéciales devraient encourager les universités à collaborer avec l'industrie. Le gouvernement fédéral doit utiliser ses mécanismes de financement de façon à encourager le développement d'établissements universitaires spécialisés au Canada.

Le Canada doit profiter davantage des approvisionnements stratégiques du gouvernement qui seront fondés de plus en plus sur des entreprises en coparticipation internationale. Les problèmes les plus importants de l'heure se situent à l'échelle internationale et ne peuvent trouver de solutions adéquates que si la production se fait à l'échelle internationale. Nous devons ouvrir nos marchés à la concurrence internationale de façon à rendre notre industrie plus concurrentielle.

L'émission obligatoire d'un permis concernant des produits pharmaceutiques et alimentaires devrait être abolie et l'office des brevets ne devrait plus faire partie du ministère de la Consommation et des Corporations. La Cour de l'Échiquier du Canada doit être réformée car les décisions qu'elle a prises au cours des 10 ou 15 dernières années en ce qui concerne les droits de propriété industrielle n'étaient pas pertinentes du point de vue technologique et ont beaucoup nui au développement de l'industrie technologique de pointe. Il faut codifier les droits des producteurs de nouvelles espèces au Canada si nous voulons profiter pleinement des possibilités qu'offre la biotechnologie en agriculture.

Il faut essayer diverses méthodes pour améliorer le processus de transfert des technologies. Les établissements spécialisés comme le Centre canadien de recherche sur la biotechnologie du Conseil national de recherches, les laboratoires du Conseil de recherches de l'Alberta à Edmonton, l'Ontario Research Foundation et le Centre de biotechnologie de l'Université de Waterloo doivent être développés plus à fond. Les Canadiens doivent promouvoir l'étude des innovations industrielles et l'esprit d'entreprise dans leurs établissements universitaires. Le Canada a peut-être besoin d'un effort spécial dirigé vers la biotechnologie, comme ce fut le cas pour la NASA. On pourrait mettre sur pied un fonds pour les inventeurs, en demandant aux 200 plus importantes entreprises industrielles au Canada de fournir une contribution équivalant à 0,01 % de leurs profits avant impôt et on pourrait demander aux compagnies d'assurance-vie, qui n'ont pas contribué aux innovations récentes en matière de santé au pays, de garantir les dépenses d'une fondation des inventeurs pendant les cinq premières années.

On devrait penser à instituer des prix en argent pour les inventeurs canadiens et on pourrait également envisager un musée des "inventions simultanées". Comme on l'a déjà signalé, les grandes réalisations ne sont presque jamais isolées; une idée semblable ou apparentée germe souvent dans plus d'un pays à peu près en même temps. Le Canada pourrait utiliser l'idée d'un musée des inventions simultanées pour souligner ses propres réalisations et contribuer également au développement de la technologie à l'échelle internationale. De plus, il faudrait une étude approfondie du rôle de l'État dans l'innovation industrielle car le Canada doit tirer des leçons de sa propre expérience sinon, il est condamné à répéter l'histoire.

Mais avant tout, il faut d'une façon ou d'une autre redécouvrir le "système de libre entreprise" au Canada si nous voulons profiter pleinement des nouveaux développements industriels, un système de libre entreprise autant sur le plan intellectuel que sur le plan économique.

DISCUSSION DE LA DEUXIÈME PARTIE

J.M. CLEGHORN, M.D.

Visualisation du cerveau à l'aide de la tomographie par positrons - Un pont scientifique

Je suis d'avis que la localisation chimique et structurale des fonctions et dysfonctionnements du cerveau à l'aide de la tomographie par positrons nous permet d'établir un pont scientifique entre la neurologie clinique et la psychiatrie d'une part et entre la neuropathologie et la neurobiologie d'autre part. Étant donné la possibilité que nous avons de visualiser et de mesurer des substances marquées par des isotopes radioactifs, notamment des substrats de base comme l'oxygène et le glucose, il devrait être possible de construire une image des processus métaboliques qui interviennent dans les troubles mentaux. De plus, le marquage d'un neuromédiateur, la dopamine, et de plusieurs neurorécepteurs, par exemple, les récepteurs opiacés, les récepteurs des benzodiazépines, un récepteur neuroleptique et certains neurorécepteurs d'anticonvulsivants, signifie qu'il sera désormais possible de mesurer des anomalies du système de neuromédiateurs dans le cerveau et de visualiser l'endroit atteint.

J'ai une question à poser aux chercheurs cliniciens. Les méthodes utilisées en recherche clinique seront-elles à la hauteur des progrès remarquables de la technologie? Je ferais deux réponses : oui et non. Oui, si nous étudions des modèles de maladies bien connues et non ou difficilement, si nous avons à établir un diagnostic d'après les méthodes psychiatriques conventionnelles. Je vais tenter de préciser ma pensée.

Une étude des aspects psychiatriques des quelques maladies suivantes pourrait être utile.

1. La maladie de Parkinson s'accompagne de troubles de l'humeur et de la mémoire qui passent souvent inaperçus. On peut mesurer ces manifestations. On peut également mesurer la concentration de fluorodopa et la relier à ces dysfonctionnements. Il faudrait pouvoir indiquer la concentration des substances chimiques et l'endroit où elles s'accumulent dans l'organisme.

2. On a déjà parlé jusqu'à un certain point de la réduction du glucose qui se produit dans la maladie d'Alzheimer. Cela pourrait permettre de vérifier l'efficacité des traitements. Les récepteurs de l'acétylocholine n'ont pas encore été marqués et mesurés par tomographie par positrons mais lorsqu'il sera possible de le faire, nous disposerons d'un outil précieux pour évaluer l'efficacité des traitements.

3. Dans la maladie de Huntington, une psychose peut être la première manifestation et peut se produire avant qu'on observe des changements structuraux visibles par tomodensitométrie. La tomographie par positrons montre plutôt une diminution de la captation du glucose dans les noyaux gris centraux. On pourrait faire de cette maladie un modèle de psychose et on pourrait déterminer le rôle des noyaux gris centraux.

4. La sclérose en plaques, dans ses stades assez avancés, ressemble souvent à ce qui serait un syndrome du lobe frontal, même si on n'observe aucune lésion du lobe frontal. On note un état d'indifférence, de la jovialité, un mauvais jugement et une détérioration des rapports sociaux. Cela semble dû à un manque de communication entre le faisceau frontal et le faisceau limbique provoqué par les lésions de la sclérose en plaques. On devrait pouvoir localiser ces lésions à l'aide de la tomographie par positrons et utiliser cette manifestation importante d'un certain nombre de maladies mentales comme modèle.

5. L'épilepsie du lobe temporal reproduit une grande variété de troubles psychiatriques : hallucinations, délire et de nombreuses modifications de la personnalité. On peut étudier ces troubles en mesurant les changements qui se produisent dans la captation du glucose en relation avec le tableau clinique, en mettant en corrélation les manifestations cliniques et des endroits précis dans les lobes temporaux.

6. Il serait avantageux de comparer la maladie de Gilles de la Tourette et la schizophrénie. Ces deux états pathologiques semblent se traduire par une hypersensibilité à la dopamine et répondent bien tous les deux à un traitement aux neuroleptiques mais il n'y a aucune similitude clinique entre les deux. La localisation de la concentration de la fluorodopa ou de la concentration des récepteurs dopaminergiques dans ces deux maladies pourrait contribuer à localiser les endroits touchés par ces deux maladies.

Lorsqu'il s'agit d'interpréter les observations dans les principaux troubles psychiatriques, on se fie à des catégories de diagnostic qui ne nous sont pas très utiles. Il se peut que nous ayons à considérer des phénomènes discrets à l'intérieur des catégories de diagnostic. Par exemple, on a déjà montré que la schizophrénie chronique et le trouble lui-même s'accompagnent d'une diminution du gradient antérieur-postérieur de captation du glucose. Cela semble dû à une augmentation de la captation du glucose dans la partie postérieure du cerveau.

Lorsqu'on examine des schizophrènes en phase aiguë, on obtient ces résultats dans les coupes provenant des parties inférieures du cerveau mais non dans celles du lobe moyen-frontal où il y aurait plutôt augmentation de la captation du glucose dans le lobe frontal. De plus, les premiers résultats de captation du glucose dans la latéralisation d'un lobe frontal par rapport à l'autre disparaissent chez un malade lorsqu'on l'examine le jour suivant. L'effet semble donc ordonné. Par conséquent, les résultats obtenus dans les principales maladies mentales doivent être interprétés d'une façon différente, en se fondant sur la connaissance de l'anatomie fonctionnelle du cerveau, de la fonction psychologique des différentes structures et de la localistation des différentes substances biochimiques. Les nouvelles connaissances sur l'anatomie fonctionnelle du cerveau se développent à une vitesse remarquable au Philadelphia Center et à l'UCLA. En temps et lieu, il sera nécessaire de localiser des fonctions plus sophistiquées que celles qu'on a traditionnellement étudiées au moyen des tests neuropsychologiques, par exemple la planification des actes, la

parole et la reconnaissance des expressions du visage. Ces caractéristiques ont un lien avec les déficiences liées à la schizophrénie et il faut déterminer la situation anatomique de ces fonctions et de ces anomalies et étayer nos découvertes par l'étude des rares cas où les lésions se retrouvent dans des régions spécifiques et produisent des déficiences que les tests peuvent révéler. Ce genre de validation des tests psychologiques n'a à peu près jamais été fait jusqu'à présent en psychiatrie, sauf pour les fonctions neuropsychologiques bien établies. Avec nos notions d'anatomie fonctionnelle et d'anatomie chimique du cerveau, que l'on peut visualiser et quantifier à l'aide de la tomographie par positrons, nos connaissances seront enrichies de stratégies d'études qui nous permettront d'effectuer des tests psychologiques assez spécifiques. On peut également utiliser des moyens pharmacologiques. Les médicaments qui sont des agonistes et des antagonistes de neuromédiateurs connus et peut-être ceux qui influencent les peptides (lorsqu'il sera possible de les marquer et de les visualiser) nous offriront d'énormes possibilités d'étude. Il faut admettre que la spécificité des médicaments et des tests psychologiques est loin d'être parfaite et que les études que nous pourrons faire auront certaines limites. Toutefois, cela ne veut pas dire que les techniques actuellement disponibles et qui n'ont pas encore été appliquées à l'imagerie du cerveau dans les cas de psychopathologie grave ne nous permettront pas d'en apprendre davantage. De plus, les corrélations entre l'examen neuropsychologique et pathologique d'une part et les aspects structuraux et chimiques de la maladie d'autre part pourront nous procurer suffisamment de renseignements pour permettre d'élaborer des modèles animaux, lesquels ont toujours été si difficiles à utiliser dans les études psychopathologiques.

Enfin, à la question de savoir si les méthodes cliniques seront à la hauteur des progrès de la technologie de pointe, je répondrai qu'il y a manifestement beaucoup à faire mais que le véritable obstacle risque d'être notre difficulté de saisir la phénoménologie des états psychopathologiques et la nécessité d'avoir une approche neuropsychologique plus sophistiquée des maladies psychiatriques.

TROISIÈME PARTIE

CONSIDÉRATIONS SOCIO-ÉCONOMIQUES ET HUMAINES

ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES DU TRAITEMENT DES MALADIES MENTALES

PRAN MANGA, Ph. D.

Université d'Ottawa

L'analyse du rapport coût-avantage, l'analyse du rapport coût-efficacité et l'analyse du rapport coût-utilité sont différentes formes d'évaluations économiques de plus en plus utilisées pour prendre diverses décisions dans le système de soins de santé. L'une ou l'autre technique est utilisée suivant le type de question posée. La plus communément utilisée est sans doute l'analyse coût-avantage appliquée à des programmes d'intervention dans le cas de certaines maladies comme les maladies cardio-vasculaires, la syphilis, la polio et les maladies du rein. Ce genre d'analyse vise habituellement à déterminer les répercussions économiques d'un décès ou d'une invalidité prématurés, à savoir, que le coût d'opportunité de la maladie peut se mesurer en termes de manque à gagner d'un malade traité, selon l'âge et le sexe. On utilise souvent l'analyse coût-avantage et l'analyse coût-efficacité lorsqu'on veut déterminer quel traitement ou intervention est préférable pour atteindre un but ou un état de santé déterminé. Les tentatives pour déterminer le degré optimal d'interventions et de règlements qui réduirait les décès et les blessures résultant des accidents de la circulation constituent une application bien connue d'une telle analyse. Enfin, l'analyse coût-avantage est souvent utilisée pour calculer le rendement d'un investissement public dans diverses activités ayant trait à la santé comme la formation du personnel et la recherche biomédicale.

On a bien sûr utilisé ces techniques pour évaluer les diverses formes de traitement des maladies mentales mais le peu de publications dans ce domaine est étonnant (Greene, 1983, 207). La situation devrait toutefois changer pour un certain nombre de raisons. On assiste à une augmentation marquée de l'incidence des maladies mentales ainsi que de leur diagnostic et de leur traitement. Les gouvernements sont les principales sources de financement, ils sont de plus en plus obsédés par les restrictions budgétaires et ils ne pensent qu'à améliorer l'efficacité de leur système de prestation de soins de santé. Il a toujours été très difficile d'évaluer l'efficacité réelle du traitement des maladies mentales. L'augmentation substantielle du nombre et de la variété des professionnels dans le domaine de la santé mentale nous porte à nous demander dans quelle mesure on peut modifier les effectifs et les modes de traitement. La prolifération de professions semblables dans le domaine de la santé mentale a embrouillé les champs d'action et les rôles des diverses professions, surtout dans les services publics de consultation interne et externe. Cette croissance provient principalement de l'augmentation rapide des maladies mentales et du refus ou de l'incapacité relative des psychiatres de traiter certains malades (par exemple les alcooliques), les malades provenant des couches socio-économiques inférieures et les personnes âgées (Redlich et Kellert, 1978). Les nouveaux médicaments et la tendance à la déshospitalisation ont accéléré la tendance à expérimenter et à évaluer d'autres systèmes de soins. Toutes ces raisons, et il y en a d'autres sans doute, font que ces

techniques d'évaluation serviront de plus en plus fréquemment à "orienter" la prise des décisions politiques (Saxe, 1980). Le mot "orienter" est utilisé à dessein. Mon exposé vise avant tout à insister sur le fait qu'il serait à la fois faux et présomptueux de prétendre que l'une ou l'autre des techniques d'évaluation économique puisse habituellement fournir aux décideurs publics ou à leurs représentants suffisamment de motifs pour prendre une décision particulière. Ces analyses peuvent être utiles mais il faut bien reconnaître qu'elles ne peuvent pas éliminer la nécessité d'exercer son jugement. Elles peuvent structurer le débat, indiquer les choix et leurs conséquences ainsi que les diverses opinions. Mais en fin de compte, une analyse comme l'analyse coût-avantage aide à établir des lignes de conduite mais ne les remplace pas (Weisbroad, 1983, 170).

Le reste de mon exposé portera sur les difficultés importantes auxquelles on doit habituellement faire face dans ce genre d'analyse. La discussion soulignera les lacunes des analyses qui ont une importance primordiale en ce qui a trait à la prise des décisions dans le traitement des maladies mentales. On indiquera que les maladies mentales présentent des aspects particulièrement complexes et difficiles de nature à embrouiller l'analyste, quelle que soit la technique qu'il utilise pour évaluer le traitement ou les choix politiques. On insistera sur le fait que de telles analyses sont invariablement incomplètes et subjectives et que des aspects importants des avantages ou des coûts demeurent pratiquement non mesurables, du moins selon les critères utilisés dans de telles analyses. Toutes ces considérations n'impliquent pas que ces analyses ne peuvent pas orienter les décisions mais elles visent simplement à signaler les limites et l'utilité partielle de telles techniques d'évaluation.

Presque toutes les recommandations de nature politique dérivées de ces évaluations économiques sont essentiellement de deux types. Les premières traitent de la question d'instaurer ou non un nouveau programme de santé ou un nouveau traitement pour faire face à un problème de santé particulier. Les deuxièmes traitent de la question d'accroître des programmes existants de façon à obtenir les avantages liés à un traitement ou à une stratégie de diagnostic en particulier ou, au contraire, à réduire les programmes qui se sont révélés moins efficaces que prévu. Ces techniques d'évaluation n'ont pas été utilisées pour traiter de l'aspect qualitatif plutôt que de l'aspect purement quantitatif des politiques du gouvernement en matière de santé. Ce défaut est particulièrement évident dans les politiques du gouvernement en matière de santé mentale.

On estime de plus en plus que les techniques d'évaluation économique ne sont pas neutres et qu'elles touchent, explicitement ou implicitement, à certains principes ou positions d'éthique. Nous essayerons de souligner les questions d'éthique qui surgissent lorsqu'on prend des décisions concernant le choix des traitements des maladies mentales. Cet article ne vise évidemment pas à relever la totalité des questions d'éthique importantes soulevées lorsque le gouvernement prend des décisions dans le domaine des maladies mentales. L'objectif est beaucoup plus limité. Les questions d'éthique dont nous discuterons sont liées tout particulièrement aux évaluations économiques susmentionnées ou entrent en ligne de compte

lorsque les décisions prises dans le domaine des maladies mentales semblent être basées sur de telles analyses. On affirme souvent, et à juste titre, que les analyses de coût-avantage et de coût-efficacité ne traitent habituellement que des questions d'efficacité économique et négligent d'autres aspects déterminants de l'intérêt public. Une telle perspective serait inévitablement considérée comme trop étroite et insuffisante, surtout en ce qui a trait aux maladies mentales. J'espère que les questions d'éthique abordées dans cet article élargiront les horizons quant aux facteurs qui doivent être considérés lorsqu'on prend des décisions dans ce domaine des soins de santé.

Problèmes rencontrés dans les évaluations économiques de traitement des maladies mentales

Dans cette section, on présente les difficultés et les lacunes que présente le recours aux analyses de coût-avantage, de coût-efficacité ou de coût-utilité lorsqu'on évalue les diverses possibilités de traitement des maladies mentales. Les difficultés ont trait a) à la théorie et aux méthodes qui sont à la base de ces techniques d'analyse, b) au choix de la fonction objective concernée dans l'analyse, c) à l'absence d'analyse d'autres traitements qui constitueraient des solutions de rechange, d) aux mesures et à la conceptualisation des résultats obtenus spécifiques au traitement des maladies mentales et e) aux incertitudes et aux difficultés particulières d'estimation dues aux divers cheminements chronologiques et durées concernés dans les coûts ou les avantages du traitement.

Les économistes, lorsqu'ils étaient plus modestes, considéraient ces techniques comme étant "les moins pires" pour faire une évaluation économique. On insistait sur le cadre partiel et sur l'orientation micro-économique fondamentale de ces techniques d'analyse. Elles étaient valables et pouvaient être utilisées à condition que les conséquences du "projet" (dans le cas présent, les "options de traitement") n'aient que des effets marginaux sur la structure économique, sociale et démographique de la société. L'une des hypothèses sous-jacentes de ces techniques est que les coûts, les ressources humaines et financières ou la demande de certains services de santé ne seraient pas modifiés de façon significative par suite de l'adoption d'un traitement particulier. Heureusement, ces hypothèses microstructurales de base tiennent toujours lorsqu'on considère un grand nombre de traitements des maladies mentales (par exemple, les divers traitements par des médicaments et la psychothérapie). Toutefois, certains choix de traitement peuvent présenter une multitude d'interactions et des effets extra-marginaux sur la structure économique, sociale et démographique de la société. Une analyse coût-avantage ou coût-efficacité risque de ne pas être pertinente lorsqu'on analyse ce qui peut être une percée importante dans l'organisation et la prestation des services de santé aux malades mentaux. Par exemple, il est important de se demander si le mouvement de déshospitalisation peut être considéré comme une solution de traitement ayant des effets extra-marginaux importants. Si oui, on peut alors s'interroger sur l'opportunité du recours à de telles analyses.

Un corollaire important découle tout particulièrement de l'évaluation du traitement des maladies mentales. Étant donné la nature éminemment sociale des théories, des hypothèses et des politiques de l'État en matière de santé mentale, les analyses qui concernent seulement les malades ne procurent pas de données assez complètes et pertinentes pour orienter la prise des décisions d'intérêt public. On parle depuis longtemps, bien sûr, dans les publications de santé mentale, de la nécessité de faire des évaluations, non pas à partir de modèles de malades individuels, mais sur une approche plus intégrale (Mechanic, 1976; Wing et Brown, 1970; Wing et Hailey, 1972). Dans le domaine de la santé mentale, il y a beaucoup de ce que les économistes appellent, dans leur jargon, des "coûts externes". Les coûts de même que les avantages économiques et psychiques risquent donc de s'appliquer largement à d'autres groupes que les malades eux-mêmes dans le domaine de la santé mentale. Toute analyse économique d'un projet ou d'un programme de traitement doit donc envisager toutes les conséquences qui débordent des groupes de malades cibles.

Dans les évaluations économiques des divers traitements des maladies mentales, on rencontre habituellement un nombre déconcertant de difficultés d'ordre méthodologique et conceptuel. Par exemple, les coûts du traitement des maladies mentales ne sont pas tous associés au système de distribution de soins. Les analystes ignorent souvent les coûts que doivent supporter les malades eux-mêmes et parfois, ce qui est plus important, les familles et d'autres organismes publics. De plus, les coûts ne représentent pas toujours des dépenses, par exemple les efforts des membres de la famille, des amis et des bénévoles. Par ailleurs, les dépenses ne représentent pas toutes des coûts réels de ressources pour la société; ainsi, certaines dépenses ne sont en fait que des paiements de transfert et n'utilisent pas réellement des ressources humaines et financières.

Il y a bien sûr d'autres problèmes. En théorie, ce sont les avantages et les coûts marginaux qui sont importants dans une analyse de coût-avantage ou de coût-efficacité. Cependant, ce sont presque certainement les moyennes qui sont les données les plus facilement disponibles et utilisées. De plus, les moyennes sont habituellement tirées de documents comptables qui biaisent inévitablement l'estimation des véritables coûts et avantages sociaux. Par exemple, le coût des terrains et la dépréciation des immeubles publics sont souvent ignorés ou artificiellement faibles dans les renseignements que l'on peut facilement obtenir sur les coûts.

On pense souvent, et parfois avec raison, que les coûts du traitement sont en général plus faciles à définir et à mesurer que l'aspect "avantage" d'une analyse de coût-avantage ou de coût-efficacité. Cela est particulièrement vrai dans le cas des maladies mentales. En fait, la définition elle-même d'une maladie mentale est controversée et la mesure des avantages du traitement est particulièrement embêtante. En effet, les fondements théoriques de la mesure des améliorations en santé mentale risquent de rendre impossible toute mesure d'ordre pécuniaire. Les valeurs monétaires fondées sur une augmentation de l'emploi et de la productivité ne représentent qu'une dimension des changements qui se produisent dans l'état mental des malades et ne sont de toute évidence pas suffisantes pour

mesurer les avantages d'un traitement. De plus, le fait que les malades, leur famille et le gouvernement soient d'accord pour financer le traitement ne suffit pas car les malades et leur famille sont incapables de faire des choix éclairés et il y a également les coûts externes dont on a parlé plus tôt. De tels problèmes feront que les analyses comporteront probablement plusieurs définitions et mesures différentes des avantages. Par exemple, dans l'analyse coût-avantage d'une expérience contrôlée qui a beaucoup été citée dans le traitement des maladies mentales (l'expérience de Mendota), on a mesuré les avantages en fonction des facteurs suivants : a) les revenus gagnés sur le marché du travail, la stabilité de l'emploi et la preuve d'une planification financière, b) la mesure des symptômes cliniques comme l'agitation motrice, la dépression, le comportement paranoïde et c) les changements de l'état de santé mentale exprimés par les malades eux-mêmes (Weisbrod, 1983).

Les analystes ont souvent recours à l'analyse de coût-efficacité lorsqu'ils ne peuvent pas surmonter les difficultés de la mesure ou de l'estimation des avantages d'une intervention ou d'un programme en matière de soins de santé. Il s'agit encore là d'une micro-technique d'analyse. Elle est plus souple que l'analyse coût-avantage dans la mesure où elle ne limite pas les effets d'un traitement médical ni la valeur de ce traitement.

Les cliniciens considèrent bien sûr l'évolution de la santé mentale de leurs malades comme la mesure la plus importante de l'efficacité et du résultat du traitement de leurs malades. La capacité du malade de retourner au travail est bien sûr une mesure du changement de l'état du malade mais il n'est pas nécessaire que ce soit le but principal du traitement. Dans le cas de nombreux malades, les personnes âgées par exemple, occuper un emploi ou pouvoir en occuper un n'a strictement aucune incidence sur le choix du traitement. De plus, le traitement du malade mental peut procurer à la famille et aux collègues du malade des avantages qui ne sont pas nécessairement doublés d'une productivité et d'un revenu accrus pour le malade. De fait, dans le traitement des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer, de démence sénile et de dépression, c'est la valeur que d'autres accordent aux avantages d'un traitement qui influe surtout sur le choix du type et de l'ampleur du traitement.

Dans l'analyse coût-efficacité, il est donc possible d'estimer le coût par "unité d'effet" et de décomposer également l'analyse en fonction d'un effet particulier. Une analyse coût-efficacité pourrait donc procurer des indicateurs autant qualitatifs que quantitatifs de l'effet du traitement d'une maladie mentale. La technique est particulièrement utile lorsque l'analyse vise à déterminer le meilleur traitement permettant d'obtenir un ensemble de faits convenus à l'avance. En effet, l'analyse dans une telle situation constitue une recherche de la stratégie permettant de minimiser les coûts.

On pourrait penser que l'analyse coût-efficacité est plus facile à appliquer aux programmes de santé mentale, mais cette technique d'analyse présente deux inconvénients assez graves. Premièrement, il est difficile d'appliquer les techniques d'actualisation à une série d'effets que procure

un traitement des maladies mentales en fonction du temps. On peut illustrer la difficulté en posant une question. Quel choix ferions-nous entre deux traitements, l'un donnant un avantage relativement minime du point de vue de la diminution de la maladie mentale au cours de la première année et l'autre, un avantage relativement important mais qui ne se manifesterait qu'après cinq ou dix ans de traitement (en posant comme hypothèse, pour simplifier, que la valeur actuelle des coûts sociaux du traitement soit la même)? Le problème devient carrément insoluble si l'on accepte l'hypothèse plus vraisemblable que les coûts sociaux des deux traitements sont très différents, le traitement ayant un effet plus important mais tardif étant également celui qui coûte le plus cher. On peut noter que de tels cheminements chronologiques des coûts et des avantages sont assez probables dans le traitement des maladies mentales. Lorsqu'on n'utilise pas de techniques d'actualisation et que les effets ne sont pas mesurés de la même façon, il est difficile de faire des comparaisons valables entre les différents traitements. "Ces problèmes seraient accrus si l'ensemble des effets de chaque traitement analysé comprenait à la fois des indicateurs qualitatifs et quantitatifs. Par exemple, une modification de l'apprentissage affectif plutôt que cognitif concernant les toxicomanies (drogues, alcool, etc.) qui ont des effets sur la santé, peut être le principal objectif d'un programme particulier de prévention en matière de santé mentale. De nos jours, les sociétés dans le monde ont de la difficulté à discuter de ces problèmes de façon rationnelle, et elles ont encore plus de difficulté à mesurer les effets de tels programmes avec une certaine précision, en tenant compte du cheminement chronologique de ces effets (Dunlop, 1980, 356) (traduction libre)."

Un deuxième problème survient dans une analyse de coût-efficacité lorsque les divers traitements des maladies mentales peuvent avoir différents effets. L'analyse coût-efficacité s'utilise pertinemment dans les cas où tous les traitements ont des effets semblables. Le problème vient naturellement du fait qu'en santé mentale, différents traitements donnent souvent différents résultats, ce qui pose le problème complexe de la façon d'évaluer, de comparer et de mettre en contraste les différents effets. Par conséquent, même si l'analyse coût-efficacité n'a pas à mesurer les avantages sur une base monétaire commune, elle présente souvent un problème du fait qu'il faut établir un "numéraire" à partir de mesures dispersées ou différentes des avantages.

Il convient maintenant de parler brièvement de l'analyse coût-utilité. Dans les trois formes d'évaluation économique, les coûts se mesurent à peu près de la même façon. C'est la mesure des avantages ou des résultats qui différencie les types d'analyse. Alors que dans l'analyse coût-avantage, les avantages sont mesurés en termes monétaires, dans l'analyse coût-efficacité, ils sont mesurés en termes d'effets cliniques, psychologiques ou généraux sur l'état de santé mentale. Dans l'analyse coût-utilité, les avantages concernant l'état de santé sont transformés en mesure d'utilité, par exemple, l'amélioration de la qualité de vie provenant des effets du traitement de la maladie mentale. Les observations précédentes devraient nous indiquer clairement que l'analyse coût-utilité vise essentiellement à surmonter le deuxième problème auquel fait face l'analyse coût-efficacité. Il est également clair que l'application de cette analyse

à l'étude des différents traitements des maladies mentales serait très difficile et controversée.

Il ne faut pas minimiser les problèmes causés par les différents cheminements chronologiques des avantages (quelle que soit la méthode de mesure utilisée) et des coûts des traitements des maladies mentales. Il faut en tenir compte lorsque l'évaluation économique que l'on fait doit servir l'intérêt public. Les problèmes techniques sont bien connus. Je ne ferai que les mentionner.

Dans les évaluations économiques, les coûts et les avantages prévus pour l'avenir doivent être considérés comme des prévisions et certainement pas comme des certitudes (Saxe, 1980). Il est évident que les effets futurs du traitement des maladies mentales comportent des risques ou des incertitudes. Une étude de Pasamanick et coll. (1967) illustre bien l'importance d'avoir des objectifs à plus long terme. Ces auteurs ont comparé les effets de l'hospitalisation et du traitement à domicile chez divers groupes de schizophrènes observés pendant 6 à 30 mois. Les auteurs ont conclu que le traitement à domicile était faisable et de nature à prévenir efficacement l'hospitalisation. L'étude comporte des lacunes graves car elle ne tient pas compte d'un certain nombre de coûts sociaux; mais ce qui est intéressant, c'est que la plupart des améliorations de la santé mentale et du comportement social du malade se produisent au cours des six premiers mois. Il y a peu ou pas d'amélioration par la suite. Il ne semble pas y avoir un avantage net à subir le traitement dans un endroit ou l'autre, du moins dans ce groupe de malades et dans ces conditions. Après un suivi de cinq ans, le comportement social et mental des malades hospitalisés n'était pas différent de celui des malades traités dans leur milieu.

Le choix du taux approprié d'actualisation pour comparer les coûts et les avantages sur une période de temps est également difficile. Le fait d'utiliser l'actualisation et le choix du taux d'actualisation sont deux facteurs qui peuvent modifier significativement l'évaluation finale (Drummond, 1980). Dans la pratique, on a le choix entre plusieurs taux d'actualisation lorsqu'on entreprend une "analyse de sensibilité" des résultats pour déterminer dans quelle mesure le classement des différents traitements peut être modifié, à cause de variations du taux d'actualisation.

Finalement, un autre problème se présente dans ces analyses. Il consiste à déterminer la mesure appropriée à utiliser dans le classement des divers traitements. Doit-on calculer et classer les traitements en fonction de leur valeur nette actuelle, du rapport avantage/coût, du rapport coût/efficacité, du taux de rendement interne ou de tout autre critère imaginable? Les publications abondantes sur ces techniques d'évaluation indiquent que la valeur actuelle nette constitue le critère de classement le plus approprié (Drummond, 1981). C'est l'indice le moins faillible pour prendre une décision même s'il est souvent difficile pour ceux qui ont à établir les politiques, d'en établir la portée. Dans le domaine des maladies mentales, certaines mises en garde s'imposent: les critères utilisés dans les évaluations économiques ne doivent pas être

considérés comme des règles absolues lorsqu'il s'agit de décider du classement des divers traitements. Ces critères ne font qu'indiquer sommairement les résultats des évaluations économiques, résultats qui selon la nature de ces analyses dans le domaine de la santé mentale, sont forcément incomplets et sujets à une marge d'erreur considérable dans l'estimation des avantages et des coûts, lorsqu'une telle estimation est faisable.

L'idée de classer les traitements suppose évidemment que dans une évaluation économique il doit y avoir au moins deux traitements à évaluer. En fait, lorsqu'on évalue un seul traitement, la solution de rechange qui consiste à "ne rien faire" doit être analysée de façon formelle. En d'autres mots, on compare le programme de traitement à la solution de rechange que constitue l'absence de programme. Il y a un corollaire important : il convient de comparer un traitement et l'absence de traitement et non de comparer "avant" et "après" le traitement. On peut aussi comparer un programme à un autre ou à plusieurs autres. C'est l'existence de programmes de rechange qui donne à une évaluation économique sa portée et sa raison d'être.

Il ne faut pas sous-estimer l'importance de la notion d'une solution de rechange (McGuire et Weisbrod, 1981). En fait, cette notion est très importante pour déterminer quels sont les coûts et les avantages qui doivent figurer dans une évaluation économique. Par exemple, les malades mentaux traités dans des hôpitaux doivent être nourris aux frais de l'établissement. Même si les malades étaient réinsérés dans leur milieu (ce qui constitue la solution de rechange aux hôpitaux psychiatriques), ils devraient également se nourrir. Si les deux types de traitement comportent les mêmes coûts au titre de la nourriture, cette variable n'a aucun effet sur le programme expérimental. "Le principe qui consiste à ne faire figurer dans les coûts ou les avantages que les conséquences qui n'existeraient pas en l'absence du programme est d'une importance fondamentale dans l'évaluation d'un programme. De là la nécessité de décrire clairement la solution de rechange proposée à la place du programme qui fait l'objet de l'évaluation (Weisbrod, 1983, 44)" (Traduction libre).

Les expériences randomisées contrôlées sont sans doute celles qui permettent de préciser clairement la notion de solution de rechange. Cependant, les problèmes éthiques et politiques soulevés par le retrait d'un traitement "efficace" (dont l'efficacité est habituellement supposée et non prouvée) faussent souvent de telles expériences (Kamper-Jorgensen, 1977; Zusman et Bisonette, 1973). Par ailleurs, les "expériences naturelles" dans lesquelles des groupes de population "semblables" sont soumis à différents traitements pourraient également fournir la solution de rechange désirée. Ce genre d'analyse pose un problème à cause des "biais de sélection", c'est-à-dire que les malades choisissent souvent eux-mêmes de recevoir un traitement, ou c'est leur médecin ou leur famille qui en décide ainsi.

Les expériences naturelles posent encore un autre problème, peut-être plus complexe, dans le fait que les traitements au nombre de deux ou plus comportent plus de variables différentes que l'analyste peut traiter de façon systématique. Par exemple, dans un certain nombre d'analyses où l'on compare l'efficacité d'un traitement appliqué au cours d'une période

précédente à un autre traitement appliqué plus tard, l'analyse ne tient pas compte de changements dans l'un ou l'autre aspect du traitement qui peut réellement influencer les résultats, par exemple lorsque le malade utilise une plus grande quantité de neuroleptiques au cours de l'expérience (May, 1970). Il est facile d'attribuer au nouveau traitement les effets d'autres variables qui influencent également la santé mentale.

Dans le domaine des maladies mentales, il n'est pas rare de ne pas disposer de traitement de rechange ou de n'en avoir qu'un seul. De plus, les solutions de traitement envisagées recèlent de nombreuses variables qui changent simultanément (par exemple, l'hospitalisation par comparaison aux programmes communautaires de santé mentale).

Il ne s'agit pas ici d'affirmer que les analyses actuelles de coût-efficacité du traitement des maladies mentales ne comportent pas plus d'une solution de rechange mais seulement de souligner qu'il y a très peu d'études dans ce domaine. Il y a par exemple, l'étude de May (1971) où ce dernier a évalué plusieurs solutions de traitement pour des schizophrènes hospitalisés pour la première fois. Il a découvert que l'administration de médicaments et les électrochocs étaient les formes de traitement les moins coûteuses et que la psychothérapie était la forme de traitement la plus coûteuse. Toutefois, l'étude ne visait pas à évaluer les effets à long terme des traitements possibles.

Cet exposé ne donne pas une liste exhaustive de tous les problèmes que l'on peut rencontrer dans une évaluation économique du traitement des maladies mentales; il se borne à en souligner quelques-uns. Il ne vise pas du tout à prouver qu'il n'y a pas lieu d'entreprendre de telles analyses. Une telle attitude peut sembler absurde après avoir mentionné un si grand nombre de problèmes graves. Mais tout dépend de la façon de voir les choses. L'analyse coût-avantage et les techniques apparentées doivent avoir un rôle plus modeste. Les techniques peuvent servir de cadre théorique pour au moins énumérer les avantages et les coûts possibles sous la forme d'un bilan que l'on peut ensuite considérer de façon quantitative et qualitative avant de prendre des décisions. Envisagées dans cette optique, les techniques d'analyse économique peuvent contribuer à systématiser le processus de prise de décision et à déterminer si d'autres techniques sont nécessaires pour apprécier pleinement les avantages et les inconvénients relatifs aux diverses options de traitement.

Très controversée, la solution qui consiste à traiter les malades mentaux dans leur foyer et dans la communauté au lieu de le faire à l'hôpital psychiatrique traditionnel nécessite certainement une meilleure évaluation. C'est la politique officielle de nombreux gouvernements et les professionnels ainsi que les associations de consommateurs l'ont sanctionnée avec enthousiasme. Cette politique a ses bons et ses mauvais côtés. Les nombreuses études critiques antérieures sur la réinsertion familiale et sociale (Brown et coll., 1968; Rutter, 1966; Freeman et Simmons, 1963) nous ont enseigné une foule de choses, de sorte que les programmes pourraient être améliorés. L'introduction des agents pharmacologiques a amélioré l'efficacité des soins communautaires. Bien que les soins communautaires

puissent être modifiés et améliorés à la longue et après une étude minutieuse, l'histoire de la réinsertion familiale et sociale indique que la politique a été appliquée sans une planification et une évaluation suffisantes. Le fait qu'on n'ait pas envisagé adéquatement les divers modes de prestation de soins et de traitements et qu'en fait on ne les ait pas suffisamment étudiés constitue un défaut majeur. Selon un analyste, "l'éventail et la progression des modalités de traitement qui semblaient au début très prometteurs - des hôpitaux plus petits, avec un meilleur personnel, les foyers de transition, les ateliers protégés, les ressources de sécurité en cas d'urgence et les centres de traitement communautaires - n'ont jamais été appliqués car l'enthousiasme politique, nourri par la rhétorique grandiloquente s'est tourné vers le traitement communautaire, l'évaluation des maux sociaux et l'élimination des établissements psychiatriques financés par l'État. Il est loin d'être certain que le sort des malades mentaux graves ait été de beaucoup amélioré par ce processus" (Arnhoff, 1975, 1281) (Traduction libre). Les excès de la déshospitalisation ont bien sûr été corrigés dans de nombreux cas, mais certains problèmes demeurent. L'historique de la réinsertion sociale, du moins au début si ce n'est actuellement, soulève des questions au sujet des facteurs qui doivent présider aux principaux changements politiques. On doit sérieusement se demander si ce sont les besoins économiques et fiscaux de l'État qui doivent déterminer le choix de la meilleure approche dans la distribution des soins et des traitements (Rose, 1979). Dans une étude récente de la politique en matière de santé mentale aux États-Unis, Green (1983) est arrivé à la conclusion que "plus que dans tout autre domaine des services de santé, ce sont probablement les questions économiques et financières qui ont défini la structure du système de santé mentale. Pour comprendre un tel système, il faut, dans une large mesure analyser la façon dont il a été administré dans le passé et expliquer les besoins de cette administration" (p. 212) (Traduction libre).

Aspects éthiques de l'évaluation des traitements des maladies mentales

On admet couramment que les évaluations économiques tiennent rarement compte des aspects éthiques du traitement des maladies mentales. Cela est facile à comprendre car de nombreuses questions éthiques, mais pas toutes, dépassent les évaluations et les considérations économiques. La psychopharmacologie a eu des effets spectaculaires sur un certain nombre de maladies mentales (par exemple la schizophrénie) mais du point de vue éthique, on peut s'interroger sur le fait de contrôler le comportement d'une personne au moyen de médicaments puissants et sur les risques de séquelles neurologiques iatrogènes pouvant résulter de médicaments pris de façon prolongée et parfois prescrits au hasard et en dose massive dans le but de prévenir le retour à l'hôpital. Les tranquillisants, on l'a déjà dit, sont parmi les médicaments les plus prescrits, les plus mal utilisés et dont on abuse le plus dans la pharmacopée. Les malades soumis à des doses massives de phénothiazines, dans les hôpitaux, dans le but de contenir leur comportement violent ou agressif soulèvent également des questions d'éthique. Il en est de même de l'usage des électrochocs. Ces questions ne comportent pas toutefois que des aspects cliniques dans le choix de l'intervention (c'est-à-dire dans le choix du traitement de la

maladie mentale ou de la modification du comportement). Elles nous amènent aussi à nous demander à qui profite vraiment le traitement choisi ou le contrôle du comportement obtenu (London, 1973).

La psychochirurgie est un traitement spectaculaire, virtuellement dangereux et très controversé (Fromer, 1981, 240-243). On considère ce type de traitement comme expérimental et à n'être utilisé que dans les cas indiqués, et après avoir obtenu le consentement éclairé du patient. Toute évaluation économique de cette forme de traitement pose évidemment des problèmes énormes. Les risques de la psychochirurgie touchent le patient lui-même et les membres de sa famille mais non la société en général. Comment évaluer si l'identité d'un patient a été altérée après la chirurgie? L'évaluation que fait la société en général de la modification de l'identité du patient a-t-elle un rôle à jouer dans l'analyse? Voilà des questions manifestement difficiles et qui demandent réflexion.

Le problème fondamental que posent toutes ces questions est de savoir quel est l'objectif visé par le traitement. Est-ce l'objectif du patient, celui de sa famille, celui du médecin ou celui de la société? Des objectifs différents donneront lieu à des évaluations différentes de la valeur de ces traitements spectaculaires.

Il arrive parfois qu'un traitement soit à la fois "efficient", au sens que les économistes attribuent à ce terme, et efficace, en ce sens que le traitement produit le résultat clinique ou le comportement souhaité. Mais l'éthique du traitement reste très discutable. Il peut tout de même s'avérer difficile de justifier un traitement rebutant, même dans le cas d'"agresseurs d'enfants", lorsque des stimuli douloureux et dangereux sont utilisés dans un but thérapeutique. Dans de tels cas, il faut se rappeler que, même si les évaluations économiques étaient exhaustives et dépourvues d'ambiguïté, il faudrait quand même que ceux qui élaborent les politiques d'intérêt public étudient d'autres aspects du traitement en tentant de déterminer si l'adoption d'un traitement en particulier est recommandable.

Les techniques d'évaluation qu'on utilise habituellement lorsqu'on veut évaluer différents diagnostics ou interventions thérapeutiques dans le domaine médical visent avant tout les fins de l'intervention, c'est-à-dire l'efficacité virtuelle, le résultat, l'efficience et l'efficacité réelle. Cependant, on a beaucoup insisté au cours des vingt dernières années, sur les moyens employés dans le traitement. Il ne suffit pas que le traitement donne les résultats souhaités par les professions médicales ou la société. En fait, les malades ont de nombreux droits, comme le droit de refuser un traitement, le droit d'être informés des avantages et des risques d'un traitement, le droit de recevoir des soins dans le cadre le moins contraignant possible, des droits qui peuvent être interprétés comme protégeant le malade non seulement des professionnels de la santé mais également de la société en général ainsi que des gouvernements et des organismes.

Ce sont là des questions graves qu'on soulève rarement lors des évaluations, mais il existe au moins un problème éthique souvent abordé ou

jugé pertinent dans une analyse de coût-avantage ou de coût-efficacité. Les gens qui s'occupent de l'élaboration des politiques d'intérêt public ne s'occupent pas toujours, ou devrais-je dire plus exactement pas seulement, des questions d'efficience ou d'efficacité virtuelle mais également de questions d'équité et de justice. Pour répondre à ces préoccupations, on commence à apporter des améliorations au cadre d'utilisation de l'analyse coût-avantage et de l'analyse coût-efficacité, mais souvent davantage en théorie qu'en pratique. On procède généralement en décomposant l'analyse du traitement envisagé et en l'appliquant à des groupes spécifiques choisis selon l'âge, le sexe et les revenus ou le statut socio-économique. Les avantages et les coûts d'un grand nombre de traitements sont différents d'un patient à l'autre et d'une famille à l'autre. En général, on a rarement évalué les effets de la prestation des services communautaires de santé mentale et de la politique de déshospitalisation. Par exemple, on affirme souvent dans les publications sur le sujet que les pauvres ne reçoivent pas suffisamment de soins, qu'ils sont moins susceptibles d'être traités ou qu'ils reçoivent des soins de moins bonne qualité. Par ailleurs, le préjugé fort répandu selon lequel les personnes âgées ne peuvent tirer aucun profit des traitements psychiatriques a malheureusement trop souvent suscité la négligence à l'égard de leur santé mentale (Hall, 1982). Il peut sembler plus rentable de consacrer plus de ressources aux jeunes générations, mais pour des raisons de justice sociale, on pourrait consacrer plus de ressources professionnelles et techniques aux personnes âgées.

Pour étudier vraiment ces questions d'équité, il est impératif d'élaborer des évaluations économiques plus complètes et plus détaillées.

RÉFÉRENCES

Arnhoff, F.N. "Social Consequences of Policy Toward Mental Illness," Science, 1975, vol. 188, pp. 1277-82.

Brown, G.W., Bone, M., Dalison, B. et Wing, J.K. Schizophrenia and Social Care: A comparative follow-up of 339 schizophrenic patients, Oxford University Press, London, 1968.

Brown, M.F. Studies in economic appraisal in health care, Oxford University Press, London, 1968.

Drummond, M.F. Principles of Economic Appraisal in Health Care, Oxford University Press, Oxford, 1981.

Dunlop, D.W. "Benefit-Cost Analysis: A Review of its Applicability in Policy Analysis for Delivering Health Services" in S.J. Williams (ed.), Issues in Health Services, John Wiley and Sons, New York, 1980, pp. 351-362.

Freeman, H. et Simmons, O. The Mental Patient Comes Home, Wiley, New York, 1963.

Fromer, M.J. Ethical Issues in Health Care, C.V. Mosby Company, St. Louis, 1981.

Greene, B.R. "Evolving Mental Health Policy: Implications for Management Development in Health Administration", The Journal of Health Administration Education, 1983, Vol. 2, No. 2, pp. 193-220.

Hall, M.J. "Mental Illness and the Elderly" in R.J. Vogel and H. Palmer (eds.), Long Term Care, U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C. 1982, pp. 483-506.

Kamper-Jorgensen. "Scientific Methods in Long-Term Outcome Evaluation of Preventive Health Programs: A Critique of the Randomized Controlled Trial", Scandinavian Journal of Social Medicine, Supplement 13, 1977, pp. 81-91.

London, P. "The Ethics of Behaviour Control" in R.W. Wertz (ed.), Readings on Ethical and Social Issues in Biomedicine, Prentice Hall, Inc., New Jersey, 1973, pp. 162-178.

May, P. "Cost-efficiency of Mental Health Delivery Systems", American Journal of Public Health, vol. 60, 1970, pp. 2060-67.

May, P. "Cost-efficiency of treatments for the schizophrenic patient" American Journal of Psychiatry, vol. 127, 1971, pp. 1382-5.

McGuire, I.G. et Weisbrod, B.A. Economics and Mental Health, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 1981.

Mechanic, D. Mental Health and Social Policy, Prentice-Hall, Englewood Cliff, N.J., 1969.

Pasamanick, G., Scarpitti, F.R. et Dinitz, S. Schizophrenics in the Community, Appleton-Century-Croft, New York, 1967.

Redlich, F. et Kellert, S.R. "Trends in American Mental Health", The American Journal of Psychiatry, 1978, vol. 135, pp 22-28.

Rose, S.M. "Deciphering Deinstitutionalization: Complexities in Policy and Program Analysis" Milbank Memorial Fund Quarterly, vol. 57, 1979.

Rutter, M.K. Children of Sick Parents: An environmental and Psychiatric Study, Oxford University Press, New York, 1966.

Saxe, L. The Implications of Cost-Effectiveness Analysis of Medical Technology, Background Paper no. 3: The Efficacy of Cost-Effectiveness of Psychotherapy", Washington, D.C. Government Printing Office, 1980.

Wing, J.K. et Brown, G.W. Institutionalism and Schizophrenia, Cambridge University press, Cambridge, 1970.

Wing, J.K. et Hailey, A.M. (eds.) Evaluating a Community Psychiatric Service: The Camberwell Register 1964-7, Oxford University Press, London, 1972.

LES PROGRÈS BIOTECHNOLOGIQUES ET L'ÉLABORATION DE RÉSEAUX DE SERVICES DE SANTÉ MENTALE

MICHAEL DEAR, Ph. D.

Université McMaster, Hamilton

RÉSUMÉ

Il s'agit ici d'une évaluation préliminaire des progrès biotechnologiques réalisés récemment en psychiatrie, en ce qui a trait à l'élaboration de réseaux de services de santé mentale. L'analyse d'une famille de modèles de planification met en évidence quatre critères d'évaluation : l'accessibilité des ressources, leur utilisation, leur affectation et leur répartition. Il semblerait que la recherche d'une biotechnologie pertinente soit entravée par le "contexte biotechnologique" actuel. Les mises en garde faites dans cette étude ne représentent pas des attaques contre la science ou le progrès; elles ont tout simplement pour objet l'amélioration des soins.

Cette évaluation des conséquences, pour l'être humain, des progrès biotechnologiques réalisés en psychiatrie est forcément influencée par les recherches que j'ai menées récemment en Californie[1], État qui commence à peine à ressentir pleinement tous les effets du mouvement en faveur de la déshospitalisation. Au début de 1985, les comptes rendus publiés dans les journaux mettaient en lumière les problèmes suivants :

- Los Angeles compte au moins 34 000 sans-abri; de ce nombre, 40 % sont d'anciens patients psychiatriques et 40 % ont des problèmes liés à la drogue ou à l'alcool.

- Les autorités policières de Los Angeles ont l'intention de placer des "spécialistes en santé mentale" dans les postes de police, pour aider les malades mentaux "avant qu'ils ne se livrent à des actes de violence criminels".

- Un nouveau scandale a éclaté sur la qualité des soins offerts dans les 22 000 centres d'hébergement de l'État de la Californie, qui accueillent plus de 150 000 personnes.

À l'opposé de ces indices aussi tangibles d'un réseau en difficulté, il y a l'annonce de la mise sur pied, par un psychiatre de pratique privée de Beverly Hills, d'un centre CATSCAN réservé aux diagnostics de routine.

Dans un tel contexte de polarisation des événements, il serait peu sage d'isoler les questions relatives à la biotechnologie des autres aspects du système de soins de santé mentale ou encore, du problème plus vaste que constitue la répartition des ressources. Le réseau de soins de

santé mentale - qu'il s'agisse du secteur de la recherche ou de la prestation proprement dite des services - est, à juste titre, considéré comme un réseau intégré et unique. L'affectation des ressources dans l'un des secteurs du réseau se fait presque inévitablement au détriment d'autres secteurs.

Le problème qui m'intéresse est de savoir comment élaborer un réseau de soins de santé mentale qui comporte un volet biotechnologique. Essentiellement, il s'agit de trouver ce que le Dr Boulton (et d'autres) appelle une technologie "appropriée et pertinente". J'admets que certains peuvent considérer qu'il s'agit là d'une question de prestation de services, et que l'on devrait établir une distinction entre cette réalité et la biotechnologie comme instrument de recherche. Je trouve cependant cette distinction difficile à soutenir sur les plans déontologique, théorique et clinique. Lorsqu'on évalue les répercussions de la biotechnologie, on est inévitablement amené à s'interroger sur l'utilité pratique d'un investissement aussi important en ressources humaines, techniques et financières.

C'est pourquoi j'entreprendrai ici une évaluation préliminaire des progrès biotechnologiques enregistrés récemment en psychiatrie en rapport avec l'élaboration d'un réseau de soins de santé mentale. Tout d'abord, je passerai brièvement en revue une famille de modèles de planification qui permettent de dégager quatre critères pour une évaluation subséquente de la nouvelle biotechnologie. Enfin, je proposerai un modèle de rechange pour souligner la nécessité d'une évaluation systémique des progrès biotechnologiques.

Une mise en garde s'impose ici. Je ne peux espérer, dans un exposé aussi bref, offrir une critique qui tiendrait compte du vaste domaine des progrès biotechnologiques résumés au cours de cette conférence. Nous avons traité d'une étonnante diversité de techniques diagnostiques et thérapeutiques, de nouveaux appareils, de nouveaux médicaments et de diverses voies de recherche. Je me vois contraint d'utiliser ici le terme "biotechnologie" pour désigner tous ces aspects de la question; toutes mes observations, par la force des choses, ne s'appliqueront pas également à toutes les dimensions des progrès biotechnologiques. Je dois donc demander au lecteur de faire preuve de discernement lorsqu'il s'agira de déterminer dans quelle mesure mes observations sont valables pour les questions qui l'intéressent.

1. Modèles de planification des réseaux de services de santé

La plupart des modèles géographiques de planification des réseaux de services de santé reposent sur deux préceptes très simples : premièrement, il existe une configuration très nette de la demande de soins; deuxièmement, il y a un certain nombre de sites possibles à partir desquels les soins peuvent être dispensés. Le travail de planification peut donc être défini comme un problème d'optimisation. L'un des modèles de planification mathématique le plus courant vise à réduire au minimum les coûts fixes (c'est-à-dire les dépenses en capital et les frais d'exploitation) et les

frais de déplacement que doit assumer le client pour avoir accès aux soins. Selon ce modèle, la planification des services de santé consiste essentiellement à concilier les coûts des installations et l'accès des clients aux soins. Il s'agit d'instaurer un équilibre entre un réseau hautement centralisé, avec des frais fixes peu élevés, mais qui suppose par contre des frais de déplacement élevés, et un réseau dispersé, avec des coûts élevés mais avec des coûts de déplacement peu élevés pour le consommateur. Ce modèle est généralement assujetti à une série de contraintes, par exemple, la fixation d'un plafond pour le budget affecté aux installations et le budget affecté aux frais de déplacement des clients, le nombre d'établissements et leur capacité d'accueil et la nécessité de veiller à satisfaire à toutes les demandes (Calvo et Marks, 1973).

Si l'on pousse plus loin l'analyse du problème, on se retrouve avec une famille de modèles connexes, qui sont axés sur les notions de diffusion, d'accès, d'affectation et de centralisation des locaux. Je tiens à passer brièvement en revue chacun de ces modèles puisqu'ils offrent des critères de fonctionnement utiles à partir desquels nous pouvons déterminer l'utilité des progrès biotechnologiques.

Les modèles axés sur la diffusion mettent l'accent sur le rythme auquel une innovation donnée est diffusée à l'intérieur d'une région ou d'un réseau. Ce genre de modèle occupe une place de choix, par exemple, dans l'étude sur la propagation des épidémies (Cliff et Haggett, 1984). Dans notre cas, ce qui nous intéresse c'est le rythme auquel une innovation (ressource) devient disponible à l'intérieur d'un réseau de soins de santé. Nous pouvons supposer que le rythme de diffusion variera en fonction de nombreux facteurs, notamment : le coût de l'innovation, la demande de la clientèle, la rentabilité, la somme de publicité et la proximité ou l'éloignement du centre d'où provient l'innovation.

Les modèles axés sur l'accessibilité ont trait à l'utilisation d'une ressource donnée. Il importe de noter que la simple disponibilité d'une ressource ne constitue pas une garantie qu'elle sera accessible ou utilisée. On a noté que l'utilisation d'un réseau de soins de santé dispersé sur le plan géographique dépendait de trois séries de variables (Dear, 1977) : les caractéristiques des services (y compris, les heures d'ouverture du centre, la qualité du personnel, etc.); les caractéristiques des clients (y compris, leur situation socio-économique) et l'emplacement (y compris, la proximité physique, les règles régissant le bassin de population et la "distance sociale").

Les modèles axés sur l'affectation des ressources reposent généralement sur le principe de l'existence d'une diversité de besoins de la clientèle et d'une série d'options sur le plan thérapeutique. La tâche consiste alors à concilier les besoins du client avec le cadre thérapeutique approprié (Dear, 1981). Le modèle part du principe, généralement trop optimiste, qu'il existe toute une gamme de services ainsi qu'une série de techniques diagnostiques et un mécanisme d'orientation efficace.

Enfin, les modèles axés sur la centralisation des locaux reconnaissent l'idée d'une distribution hiérarchique de la plupart des ressources dans le

domaine de la santé. Ce concept d'une hiérarchie vient compenser le fait qu'il est tout simplement impossible d'offrir toute la gamme de services nécessaires à chaque site où pourraient être dispensés des services. Les services spécialisés (haut de gamme) sont généralement offerts uniquement dans de très rares établissements centraux, par exemple les hôpitaux universitaires en milieu urbain. Les services moins spécialisés (bas de gamme) sont généralement dispersés à l'intérieur du réseau, par exemple dans les cliniques de quartier. Pour la bonne marche d'un réseau hiérarchisé de services de santé, il est indispensable que l'orientation vers les établissements où sont dispensés les services haut de gamme soit facile et efficace (Shannon et Dever, 1974).

D'après cette famille de modèles connexes, il semblerait que l'on puisse adopter quatre critères pour l'évaluation des progrès biotechnologiques, à savoir : l'accessibilité, l'utilisation, l'affectation et la distribution des ressources. Il ne s'agit pas là des seuls critères possibles. Ils sont cependant suffisamment différents, pour ce qui est de l'orientation adoptée en matière de prestation de services, pour nous procurer un modèle utile d'évaluation de la nouvelle biotechnologie.

2. Évaluation de la nouvelle biotechnologie

Dans cette partie de mon exposé, j'emploierai les concepts de l'accessibilité, de l'utilisation, de l'affectation et de la distribution pour mettre au point une évaluation critique de l'aspect humain des progrès biotechnologiques réalisés en psychiatrie. Mon objectif premier est de susciter une série de suggestions qui pourraient servir aux analyses subséquentes.

L'accessibilité Certaines innovations ont des chances d'être diffusées assez rapidement à l'intérieur d'un réseau de soins de santé. Un nouveau médicament, par exemple, peut connaître une popularité énorme grâce à l'effet combiné d'une publicité efficace et d'une haute rentabilité possible. D'autres innovations peuvent mettre très longtemps à s'imposer parce que les coûts sont prohibitifs, comme c'est le cas avec les nouvelles techniques d'imagerie (RMN, TEP, etc.).

Pour le moment, le rythme de diffusion des innovations biotechnologiques semble dépendre du critère scientifique le moins fiable, à savoir la nouveauté. Lorsqu'on examine les images d'un cerveau vivant et qu'on a un aperçu de ce qui se passe "à l'intérieur de la boîte crânienne", il est difficile de s'empêcher d'éprouver un sentiment d'excitation et d'avoir l'impression d'une découverte imminente. Il est également difficile de résister à la tentation de suivre le mouvement de la découverte, et de participer au programme de recherche. Cette impulsion est d'autant plus forte que la biotechnologie semble faire renaître la confiance en la psychiatrie en lui apportant à la fois des réponses scientifiques et une respectabilité scientifique.

L'attrait exercé par la biotechnologie demeure fort, malgré "l'optimisme injustifié" qu'inspiraient les progrès du début (voir, par exemple,

Jacoby, 1981). Il est très peu probable que nous puissions - ou que nous souhaitions - nous détourner de la haute technologie. Mais il me semble que l'accessibilité de la biotechnologie repose actuellement sur les deux critères théoriques et cliniques les moins stables, à savoir la rentabilité et la nouveauté.

L'utilisation Partons du principe que les progrès biotechnologiques se maintiendront. Il demeure probable, cependant, que a) leur accessibilité sera très restreinte, et b) les ressources investies dans la biotechnologie ne seront pas disponibles pour d'autres services (phénomène appelé "coût d'option"). Nous sommes maintenant amenés à faire des compromis dans le domaine de la prestation des soins de santé à un point que l'on n'imaginait pas jusqu'ici.

Premièrement, quel mode de sélection utilisons-nous pour l'affectation des ressources biotechnologiques? Aux États-Unis, la façon de procéder consiste habituellement à ne sélectionner que les malades qui sont en mesure de payer les services thérapeutiques qui leur sont offerts. En Grande-Bretagne, la démarche consiste à différer le traitement par l'établissement de listes d'attente pour contrôler le nombre de malades, l'idée étant que seuls ceux qui "ont le plus besoin de soins" devraient persévérer. On peut aussi imaginer un mode de tri selon l'accessibilité, auquel cas, seuls les résidants qui vivent à proximité de Hamilton ou de Vancouver auraient facilement accès à la tomographie par émission de positions. Est-il raisonnable de s'attendre à ce que le tri se fasse à l'aide de ces trois méthodes - capacité de payer, tendance à différer le traitement et accessibilité. Et dans ces conditions, sommes-nous prêts à voir s'allonger les listes d'attente dans les centres bien dotés en biotechnologie, s'accroître la durée des séjours dans les unités psychiatriques et diminuer le nombre global de patients, etc.?

Deuxièmement, nous devons obtenir des précisions au sujet du coût d'option de la biotechnologie. En un certain sens, nous sommes condamnés, que nous participions ou non à la révolution biotechnologique. C'est pourquoi certains sont d'avis que nous devons mettre au point une biotechnologie authentiquement canadienne pour profiter pleinement des retombées de la "société post-industrielle". Mais même aux États-Unis, pays le plus avancé pour ce qui est de l'élaboration et de l'application d'une grande diversité de biotechnologies, les progrès et la rentabilité futurs sont menacés dans la mesure où il n'existe pas suffisamment de fonds pour élaborer de nouvelles techniques de génie rattachées à la production de ressources biotechnologiques (Science, 1984). Il est impossible de prévoir les effets que produiront tous les efforts entrepris en biotechnologie, dans le secteur de la recherche et du développement. Nous devons cependant prendre garde de tomber dans le piège qui consisterait à venir en aide à quelques personnes au risque de compromettre tout le réseau de santé.

Troisièmement, de façon générale, les modes d'utilisation se heurtent de plus en plus à la tendance à la privatisation observée dans les services sociaux et de santé (voir, entre autres, le Metro Toronto Social Planning Council, 1984). De plus en plus de services perdent leur statut de bien public (dispensé par l'État et aux frais de l'État) pour devenir des biens

privés (que l'on se procure sur le marché). On a réalisé récemment des progrès dans les transplantations de coeurs artificiels grâce à l'octroi massif de fonds et de ressources à une société médicale à but lucratif. Les sociétés à but lucratif possèdent ou dirigent actuellement plus de 20 % des hôpitaux américains, ce qui représente le double du pourcentage enregistré en 1980 (Time, 10 décembre 1984). Sur un plan concret, on peut s'attendre à ce que le secteur privé (à but lucratif) attire le "gratin", autrement dit, les malades économiquement favorisés, dont la maladie est curable. Quant au secteur public, il se retrouve de ce fait avec les cas chroniques, qui représentent un fardeau financier élevé.

L'affectation Si on est soucieux de bien assortir les besoins des clients aux options offertes sur le plan thérapeutique, on peut affirmer que bon nombre de ressources biotechnologiques laissent énormément à désirer. Tout d'abord, bon nombre de techniques sont "prescrites à l'excès", utilisées à mauvais escient et présentent un intérêt diagnostique restreint[2]. Dans bien des cas, il semblerait que des méthodes coûteuses soient utilisées pour aider une très faible proportion des clients. Il y a de bonnes raisons pour tenter d'obtenir que le réseau réponde aux besoins anticipés plutôt qu'aux besoins exceptionnels.

À mesure que nous affinons nos instruments de mesure, nous nous rendons compte des limites de nos connaissances, tant sur les origines que sur l'évolution des maladies mentales. Nos capacités diagnostiques étant limitées, nous avons peu de chances d'offrir au client le type de thérapie qui correspond le mieux à ses besoins. Et même si nous pouvons révolutionner nos techniques diagnostiques, le choix judicieux d'une thérapie adaptée aux besoins du client dépend de l'existence d'un choix assez diversifié d'options sur le plan thérapeutique. Malheureusement, au bout de nombreuses années, beaucoup de régions ne possèdent qu'un réseau rudimentaire de services communautaires de santé mentale. En outre, l'orientation des malades vers les sources d'aide repose sur un appareil administratif lourd et rudimentaire.

Il va sans dire que l'on ne peut reprocher à la biotechnologie l'absence de services communautaires et la médiocrité des mécanismes d'orientation. Mais voyons les choses en face: a) les ressources allouées à la recherche et à la pratique clinique sont autant de ressources dont ne peuvent bénéficier d'autres secteurs à l'intérieur du réseau de soins, et b) les progrès réalisés sur le plan de la capacité diagnostique risquent de n'avoir qu'une influence minime sur les soins offerts aux clients si, à la base, le réseau de prestation laisse à désirer.

Cela dit, je dois admettre qu'il serait insensé de souhaiter faire obstacle à la recherche dans le secteur très prometteur de la prévention des maladies mentales (par exemple, les travaux actuels sur les démences). La prévention d'une maladie ou d'un trouble, il va sans dire, a des répercussions énormes sur l'ensemble du réseau de soins de santé, sur les plans humain et matériel. La mise en garde que je voudrais faire ici, contre un excès d'optimisme face à la biotechnologie a pour simple objet de mettre en évidence la réalité suivante : si notre diagnostic continue d'être restreint et si nous disposons d'un réseau de services communautaires de santé mentale essentiellement rudimentaire, quels avantages

directs pouvons-nous espérer tirer des ressources investies en biotechnologie?

La répartition Dans la plupart des cas, du moins dans un avenir prévisible, les ressources biotechnologiques demeureront un service psychiatrique "haut de gamme". Ces ressources sont coûteuses et contribuent pour beaucoup à la montée en flèche des dépenses médicales. Selon l'U.S. Office of Technology Assessment, le coût du régime d'assurance-maladie (Medicare) a augmenté de 19 % par année entre 1977 et 1982; pas moins du tiers de cette hausse a été attribuée à la technologie ou à l'"intensité" des services (Los Angeles Time, 15 janvier 1985). Étant donné la relative pénurie de ressources, la biotechnologie sera inévitablement limitée dans sa répartition géographique. Pour l'instant, il semble que nous n'ayons absolument aucune ligne directrice nous permettant de décider d'un mode de distribution rationnel de ces rares ressources. De combien de dispositifs de tomographie par positrons avons-nous besoin? Où devraient-ils être situés? Comment faire en sorte que les malades qui vivent dans des régions reculées aient assez facilement accès à ce genre de service? Comment procéder pour prendre des décisions en matière de répartition?

3. Priorité aux besoins des clients : un modèle de rechange

Examinons maintenant un autre modèle possible pour la planification de réseaux de soins de santé. À la lumière de cette analyse, nous ferons un certain nombre de suggestions sur lesquelles pourrait reposer une évaluation plus structurée des progrès biotechnologiques en psychiatrie. Mon hypothèse de travail est que les progrès biotechnologiques devraient être examinés dans le contexte de l'ensemble du réseau de prestation des soins de santé.

Les soins de santé mentale sont nécessairement dispensés par le biais d'un réseau intégré qui englobe toute la gamme des services - du placement dans un établissement psychiatrique à l'aide fournie à domicile pour permettre à la personne de mener une vie autonome. Notre tâche consiste à veiller à ce qu'il existe un éventail assez diversifié de services qui permette de satisfaire à toute la gamme des besoins des clients. Dans ces circonstances, on pourrait redéfinir la fonction de l'optimisation de la manière suivante : permettre une utilisation maximale du réseau de soins par les clients, compte tenu des contraintes habituelles (besoins, capacité, budget, etc.).

En d'autres termes, ce modèle de rechange vise à accroître au maximum le nombre de clients qui ont recours au réseau de soins. Il ne faudrait pas considérer qu'il s'agit là d'un objectif négligeable. Pour l'instant, du moins dans le cas qui nous occupe, il suppose que l'on ne retienne pas les techniques et pratiques qui n'apportent que peu de clients à l'ensemble du réseau d'utilisation des services. Cette remarque est surtout valable si l'augmentation marginale du nombre de clients suppose des déboursés considérables. Elle est encore plus vraie si de longues listes d'attente pour de nouvelles technologies diminuent la capacité d'accueil des unités psychiatriques. Le taux global d'utilisation pourrait même décliner dans

de telles conditions. Le modèle propose une stratégie de rechange en matière de prestation de services, qui permettrait de répondre aux besoins du plus grand nombre possible de clients moyennant un minimum de dépenses. (Pour ce faire, il s'agit par exemple de privilégier l'élaboration et la mise en oeuvre de services de prévention.)

Je ne prétends pas que le modèle esquissé dans le paragraphe précédent constitue un exposé complet et exact des problèmes auxquels se heurte la planification des services de santé mentale. Néanmoins, je considère que cette déformation sélective de la situation fait ressortir le profond dilemme déontologique auquel sont confrontés scientifiques et cliniciens : Quel type de réseau de soins de santé mentale souhaitons-nous avoir? Je ne puis répondre ici à cette question, mais j'exposerai les grandes lignes du "contexte biotechnologique" dans lequel cette question doit être envisagée, et ce, sous la forme d'une série de suggestions que l'on peut rattacher sans peine aux arguments que j'ai déjà fait valoir dans cette étude.

1. L'innovation biotechnologique et l'accès aux progrès biotechnologiques sont favorisés par la rentabilité et la nouveauté; ils sont freinés par les coûts élevés.

2. Il est vrai qu'on a par le passé fait preuve d'un optimisme exagéré face à la haute technologie; par ailleurs, il est peu probable que l'on assiste à un recul de la biotechnologie qui a su s'imposer et qui, de ce fait, exerce un attrait irrésistible.

3. L'accès au progrès biotechnologique continuera d'être restreint.

4. Les coûts d'option de la biotechnologie ne sont pas connus, mais il est probable qu'ils soient considérables.

5. Les critères retenus pour la sélection des malades (liste d'attente, aptitude à payer et accessibilité) sont tous essentiellement injustes.

6. Les nouvelles biotechnologies auront sans doute pour effet d'allonger les listes d'attente et d'accroître la durée des séjours à l'hôpital, et de diminuer le nombre de patients de beaucoup d'unités psychiatriques.

7. La privatisation est une force qui influe énormément sur l'élaboration des services actuels de santé et de bien-être social : il est probable qu'elle favorise les progrès en biotechnologie. Parallèlement, les avantages financiers que l'on pourrait tirer de la biotechnologie contribueront sans doute à accentuer la tendance vers la privatisation.

8. Les applications de la biotechnologie sont en grande partie "prescrites à l'excès" et leur utilité diagnostique est limitée.

9. Une bonne partie des sommes investies dans la biotechnologie ne profite qu'à un faible pourcentage des clients qui en ont besoin.

L'argument contraire que l'on pourrait invoquer, à savoir que la biotechnologie devrait en grande partie être considérée comme un instrument de recherche et non pas comme un service clinique, est fallacieux (à moins que nous répondions d'abord à la question de savoir à quoi doit servir cette recherche).

10. Les nouvelles technologies ne répondent pas à la plupart des besoins exprimés en psychiatrie.

11. À l'heure actuelle, nous ne disposons d'aucun principe sur lequel nous fonder pour décider d'une répartition judicieuse des ressources biotechnologiques.

12. Les réseaux intégrés de services de santé mentale doivent comprendre un volet "biotechnologique" qui soit pertinent et adapté à toute la gamme des besoins des clients.

13. Qui devrait établir les priorités qui touchent aux réseaux de soins de santé mentale, étant donné ce contexte biotechnologique extrêmement changeant?

4. Conclusion

Nous n'avons exposé ici que les étapes préliminaires de l'évaluation nécessaire des progrès biotechnologiques dans l'optique de l'élaboration de réseaux de services de santé mentale. Le "miroir" que j'ai tendu en analysant ces progrès renvoie des images qui donnent suffisamment matière à réflexion. J'espère qu'elles nous inciteront à nous interroger davantage sur le type de soins de santé mentale auquel nous aspirons.

Il n'est pas trop tôt pour amorcer ce travail d'évaluation. De façon générale, l'innovation en psychiatrie suppose l'adoption rapide et généralisée d'une nouvelle idée, suivie d'une longue réévaluation (qui peut s'avérer douloureuse, au propre comme au figuré). C'est seulement maintenant que nous comparons la valeur relative de bon nombre d'anciennes techniques, notamment les électrochocs.

En prônant ce type d'évaluation, je me rends bien compte que je me démarque d'au moins une partie des autres participants de la conférence. En ce qui les concerne, les canons de la science fondamentale justifient en soi que l'on explore jusqu'au bout les possibilités de la biotechnologie. Comme l'a révélé cette conférence, ils ont réalisé des choses étonnantes, et leur optimisme a été richement récompensé. C'est pourquoi je ne voudrais pas que les réserves que j'ai exprimées soit perçues comme une attaque contre la science ou le progrès. Il ne fait aucun doute que mon point de vue privilégie les soins. Je souhaiterais que la nouvelle biotechnologie réponde à nos besoins en tant que composante pertinente d'un réseau global de soins de santé mentale.

RENVOIS

1. Je tiens à témoigner ma reconnaissance envers Clodagh Stoker-Long qui m'a secondé dans la préparation de cet exposé, et envers mes collègues de McMaster, les D^rs B. Humphrey, G. Stoddart, D.L. Streiner et N. White, qui m'ont offert leurs précieux conseils. Aucune de ces personnes n'est responsable des opinions exprimées ici. L'exposé a été rédigé à l'époque où l'auteur était professeur invité à l'Université de la Californie à Los Angeles.

2. La documentation publiée sur le sujet est très abondante. Quelques-unes des réévaluations les plus fascinantes ont porté sur l'utilisation de la tomographie assistée (voir par exemple Jacoby et Levy (1980) et Tsai et Tsuang (1981). L'étude du D^r D.L. Streiner porte sur les limites de l'épreuve de freinage par la dexaméthasone (DST).

RÉFÉRENCES

Calvo, A. et Marks, D. (1975). Location of Health Care Facilities: An analytic approach. Socio-economic Planning Sciences 7, 407-422.

Cliff, A. et Haggett, P. (1984). Island Epidemics. Scientific American 250 (Mai), 138-147.

Dear, M. (1977). Location factors in the demand for mental health care. Economic Geography 53, 223-240.

Dear, M. (1981). Assigning service-dependent elderly to appropriate treatment settings. Social Science and Medicine. 15D, 405-416.

Jacoby, R. (1981). Editorial: Dementia, depression and the CT scan. Psychological Medicine 11, 673-676.

Jacoby, R. et Levy, R. (1980). CT scanning and the investigation of dementia: A review. Journal of the Royal Society of Medicine. 73, 366-369.

Los Angeles Times, 15 janvier 1985, section v, p. 6.

Metropolitan Toronto Social Planning Council (1984). Caring for Profit: The commercialization of human services in Ontario. Toronto, Ontario.

Science, 3 février 1984, p. 463.

Shannon, G. et Dever, G. (1974). Health Care Delivery: Spatial perspectives, New York: McGraw Hill.

Streiner, D.L. (1985). Teaching Critical Appraisal Skills. Time, 10 décembre 1984, pp. 42-69.

Tsai, L. et Tsuang, M.T. (1981). How can we avoid unnecessary CT scanning for psychiatric patients? Journal of Clinical Psychiatry 42, 452-454.

LE COURS D'ÉVALUATION CRITIQUE

DAVID L. STREINER, Ph. D.

RÉSUMÉ

Il est indispensable d'avoir un bon jugement. Elle est révolue cette époque où ce que nous avions appris à l'école nous suffisait pendant toute notre carrière. Cet article présente en détail un cours donné par l'Université McMaster sur l'évaluation critique de la documentation "scientifique". Voici une description du contenu du cours qui comporte neuf leçons de deux heures.

Il est devenu maintenant presque courant de parler de notre incapacité de suivre toute l'information qui paraît dans les revues scientifiques. On estime que l'ensemble de la littérature savante augmente d'environ 6 ou 7 % par année, et qu'elle double tous les 10 ou 15 ans (de Solla Price, 1975). Il y a environ 70 ans, il y avait approximativement 1000 revues bio-médicales; il y a 50 ans, il y en avait 1500; il y a 30 ans il y en avait 4000; il y a dix ans, il y en avait 14 000 et maintenant, plus de 20 000 revues biomédicales sont publiées chaque année (Warren, 1981). Pour ne citer qu'un exemple de la façon dont cela influence le praticien, Riley (1984) a estimé que, durant la période de 10 ans qui s'est écoulée entre la parution de la quatrième et de la sixième éditions de The Pharmacological Basis for Therapeutics, près de 25 % des noms génériques des médicaments ont été supprimés et le tiers de noms figurant dans la liste de 1980 n'apparaissait pas dans celle de 1970. Le clinicien fait face à un défi de taille : comment se tenir au courant des connaissances actuelles alors que l'information croît de façon exponentielle. Ce qui complique davantage la tâche du clinicien, c'est que la qualité des articles est extrêmement variable; certains passent presque inaperçus alors qu'ils ont des répercussions importantes pour l'exercice de la médecine; par ailleurs des études qui reçoivent beaucoup de publicité peuvent ne pas satisfaire aux normes minimales de rigueur scientifique.

Le clinicien qui est très occupé, doit pouvoir lire les revues rapidement et efficacement, de façon à "séparer le bon grain de l'ivraie" (Streiner, 1983); c'est-à-dire qu'il doit apprendre à identifier rapidement les articles dans lesquels les méthodes utilisées ne satisfont pas à certains critères; de la même façon, il doit reconnaître ceux qui satisfont aux critères et qui doivent donc influencer la façon dont il (ou elle) exerce la médecine. Le département d'épidémiologie clinique et de biostatistique de l'Université McMaster a décidé d'offrir un cours à raison de deux heures par semaine pendant neuf semaines, dont les objectifs apparaissent au tableau 1.

Tableau 1

Objectifs du cours d'évaluation critique

1. Enseigner aux participants une méthode efficace et critique pour prendre des décisions cliniques fondées sur une évaluation objective de la littérature.

2. Montrer comment cette méthode complète l'enseignement clinique et peut être incorporée aux soins dispensés à chaque malade.

3. Exposer les médecins aux principes de la recherche et montrer comment la connaissance des questions méthodologiques est importante autant pour les "consommateurs" de recherche que pour les chercheurs eux-mêmes.

4. Identifier les participants qui pourraient aimer faire de la recherche.

J'insiste sur les éléments qui me semblent importants : le cours vise avant tout à montrer au clinicien comment appliquer ces connaissances à l'exercice de la médecine plutôt qu'à lui enseigner des principes de statistique, à en faire des outils qu'il peut intégrer à sa pratique plutôt qu'une autre somme de connaissances ésotériques et rarement appliquées. Le cours est conçu autant pour les "consommateurs" de recherche que pour ceux qui en font.

Dans mon exposé, j'aimerais traiter de trois sujets : le contenu des cours, la façon de mettre sur pied un tel cours et l'expérience que nous avons acquise avec ces cours jusqu'à maintenant. Mais d'abord, un bref historique. Le cours d'Évaluation critique des données cliniques a d'abord été offert en 1978 par les docteurs David Sackett et Brian Haynes et les leçons étaient données au moment du déjeuner; l'auditoire était composé principalement de cliniciens de la faculté et de praticiens en médecine communautaire. On a depuis lors mis sur pied des cours orientés vers des spécialités comme la médecine familiale, l'obstétrique et la gynécologie, la médecine interne, la pédiatrie, la psychiatrie, la radiologie, la rhumatologie, la biologie clinique, la chirurgie, le nursing et la physiothérapie.

Contenu du cours

Comme je l'ai mentionné plus tôt, ce cours dure habituellement neuf semaines, durant lesquelles les sujets énumérés dans le tableau 2 sont abordés. Chaque sujet est construit à partir de l'un des articles écrits par divers membres du département et publiés dans le journal de l'Association médicale canadienne sous les rubriques "How to Read Clinical Journals" (Comment lire les revues cliniques), "Clinical Disagreement" (désaccord clinique) et "Interpretation of Diagnostic Tests" (interprétation des épreuves diagnostiques) (la liste complète des titres figure à l'annexe A). Les étudiants ont également en main deux ou trois articles

qui traitent de la question à l'étude et des feuilles de travail qui les aident à évaluer les articles.

Tableau 2

Plan du cours d'évaluation critique

Leçon	Sujet
1 et 2	Comment porter un jugement sur les études qui évaluent l'efficacité d'un traitement particulier.
3	Comment porter un jugement sur les études qui évaluent des épreuves diagnostiques.
4	Comment porter un jugement sur les études qui évaluent les erreurs cliniques.
5	Comment porter un jugement sur les études qui évaluent le pronostic d'une maladie.
6	Comment porter un jugement sur les études qui évaluent l'étiologie et les facteurs de risque.
7	Comment porter un jugement sur les études qui évaluent la qualité des soins médicaux.
8	Comment porter un jugement sur les études de rendement, c'est-à-dire les études de coût-efficacité, de coût-avantage et de coût-utilité appliquées aux soins médicaux.
9	Les étudiants présentent un sujet de leur choix.

Les deux premières leçons ont comme objectif de permettre aux étudiants de déterminer si un article préconisant un traitement particulier arrive à des conclusions à la fois valides en ce qui concerne l'efficacité et applicables dans la pratique. On demande aux étudiants, lorsqu'ils lisent les articles, d'évaluer les études conformément aux critères mentionnés dans le tableau 3. Je vais en parler de façon assez détaillée pour vous donner une idée de la façon dont nous abordons le sujet dans chaque leçon.

Le premier critère, la répartition au hasard dans les groupes de traitement, est sans doute le critère sur lequel nous insistons le plus. Il faut admettre que l'étude "randomisée" contrôlée (ERC) n'a pas le monopole de la vérité mais elle est sans doute la plus valable. Les études qui ne reposent pas sur la distribution au hasard des sujets sont

susceptibles de générer une foule d'erreurs qui rendent les résultats sinon complètement invalides du moins douteux. L'utilisation de groupes témoins historiques ou de rapports sur une série de cas provenant d'un seul centre ne peut pas éliminer les effets dus aux changements survenant à la longue dans l'exercice de la médecine, l'effet placebo ou l'effet Hawthorne ou d'autres facteurs qui peuvent être reponsables des résultats rapportés. Nos exemples favoris sont la congélation gastrique pour traiter l'ulcère gastro-duodénal et la ligature de l'artère thoracique interne pour traiter l'angine; des milliers de patients infortunés ont reçu ces traitements, sur la foi de rapports enthousiastes provenant d'études non contrôlées jusqu'à ce que des études randomisées contrôlées aient démontré l'inefficacité de ces techniques pour le moins radicales (Miao, 1977; Cobb, Thomas, Dillard, Merendino et Bruce, 1959).

Tableau 3

Critères d'évaluation de l'efficacité d'un traitement

1. Les malades ont-ils été réellement distribués au hasard dans des groupes de traitement?

2. A-t-on signalé des résultats cliniques pertinents?

3. Les malades utilisés dans l'étude paraissent-ils semblables à ceux qui vous consultent?

4. A-t-on tenu compte de la signification statistique et de la signification clinique?

5. A-t-on rendu compte, dans la conclusion, de tous les malades qui ont été inscrits à l'étude?

6. Le traitement peut-il être utilisé dans votre milieu?

En ce qui concerne le deuxième critère, nous demandons aux étudiants de mettre l'article de côté avant de lire les conclusions et de se demander, en tant que clinicien, quels résultats ils considéreraient comme importants s'ils devaient évaluer eux-mêmes ce nouveau traitement. Après avoir fait leur liste, les étudiants doivent la comparer à ce que les chercheurs avaient établi comme objectif; ils doivent se demander si les chercheurs ont modifié leurs objectifs en cours de route, en étudiant par exemple la diminution de la tension artérielle diastolique dans un groupe de cadres de type A alors qu'ils s'intéressaient en fait au nombre d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux mortels ou non mortels? Par ailleurs, ont-ils examiné les résultats que le patient considère importants? Pour illustrer ces deux points, notre exemple préféré est celui de l'étude du clofibrate (Oliver, Heady, Morris et Cooper, 1978). Les auteurs ont signalé une diminution significative de la cholestérolémie et du nombre d'infarctus du myocarde mortels et non mortels chez des hommes traités avec ce médicament, comparativement à un groupe ayant reçu un placebo. Du point

de vue des chercheurs, qui s'intéressaient aux effets du clofibrate sur les nouveaux infarctus, ces résultats étaient extrêmement prometteurs. Toutefois, les malades n'auraient pas tous été d'accord car le nombre total de décès toutes causes était significativement plus élevé chez ceux qui avaient utilisé le clofibrate.

Le troisième critère exige que les malades qui participent à l'étude soient semblables à ceux que les lecteurs voient dans leur pratique médicale. Par exemple, les résultats provenant d'une étude qui s'est déroulée dans un milieu où l'on donne des soins tertiaires, avec des sujets soigneusement choisis pour éliminer ceux qui pourraient ne pas être conformes, peuvent être de peu de valeur dans un milieu où l'on pratique la médecine familiale, et vice versa.

Le quatrième critère établit la différence entre la signification statistique et l'importance clinique des résultats. Par exemple, Schwartz et Shapiro (1973) ont observé qu'un programme de rétroaction biologique diminuait de façon significative la tension artérielle diastolique. Toutefois, la diminution n'était que de 5 mm de Hg, ce qui est inutile pour les cliniciens qui traitent les malades souffrant d'hypertension artérielle essentielle.

Le cinquième critère vérifie si l'on rend compte, à la fin, de tous les malades qui ont été inscrits à l'étude. Naturellement, certains sujets déménagent, d'autres ne veulent plus participer à l'expérience et on perd parfois tout simplement des sujets de vue. Si cela se produit d'une façon particulière dans un groupe, ou arrive dans plus de 15 % des cas, on peut se poser des questions sur la validité des résultats. On pourrait adopter une attitude conservatrice et supposer que l'issue du traitement était mauvaise chez tous les sujets qui ont abandonné l'étude; si, malgré cette supposition, le traitement semble encore bon, alors parfait; mais si le nouveau traitement donne alors des résultats équivoques ou négatifs, il faut malheureusement jeter l'article au panier.

Même si l'étude satisfait aux cinq premiers critères, elle peut demeurer irréalisable dans le milieu où pratique le médecin. Le matériel peut manquer, la méthode peut être trop coûteuse ou les malades peuvent la trouver trop coûteuse, envahissante ou inconfortable. Un traitement doit donc non seulement être efficace mais avoir également une portée pratique.

La troisième leçon porte sur les articles qui proposent de nouvelles épreuves diagnostiques, bien que nous visions également à ce que les étudiants réévaluent les épreuves qu'ils utilisent actuellement, qu'ils en déterminent l'utilité et la précision dans leur propre milieu clinique. Nous proposons à cet effet les huit critères énumérés au tableau 4. Je ne parlerai pas de chaque critère en particulier, mais je dirai que notre objectif est double : apprendre aux étudiants à évaluer l'épreuve qui a été mise au point et à déterminer si cette épreuve serait précise pour l'ensemble des malades qu'ils voient.

Tableau 4

Critères utilisés dans l'évaluation d'un diagnostic

1. Y a-t-il eu une comparaison indépendante et à l'aveugle du diagnostic avec une méthode diagnostique éprouvée?

2. L'échantillon de malades comprend-il une gamme appropriée de cas bénins et graves, traités et non traités, ainsi que des sujets présentant des troubles différents mais d'origine habituellement confuse?

3. A-t-on décrit de façon assez précise le cadre de l'étude ainsi que la façon dont les malades ont été choisis?

4. A-t-on déterminé la reproductibilité des résultats de l'épreuve (précision, fiabilité) et son interprétation (validité)?

5. Le terme "normal" a-t-il été décrit de façon pertinente?

6. Si l'épreuve est préconisée dans le cadre d'un ensemble ou d'une série d'épreuves, a-t-on déterminé sa contribution à la validité globale de l'ensemble ou de la série d'épreuves?

7. Les techniques utilisées pour réaliser l'épreuve ont-elles été décrites avec suffisamment de détails pour permettre de les répéter exactement?

8. A-t-on déterminé l'utilité de l'épreuve?

Par exemple, l'épreuve a-t-elle été normalisée à l'aide d'un groupe de sujets normaux et de malades choisis au hasard ou l'auteur a-t-il effectué les tests sur sa propre personne et sur 12 collègues et techniciens qui se trouvaient aux environs du laboratoire à un moment donné? Les malades utilisés ressemblent-ils à ceux pour lesquels l'épreuve est proposée, ou s'agit-il de sujets hautement sélectionnés dans un milieu où on dispense des soins tertiaires alors que la méthode proposée doit être utilisée comme test de dépistage dans un milieu où l'on dispense des soins primaires? La plus grande partie de la leçon est toutefois consacrée à la question des effets de la prévalence de la maladie sur l'utilité de l'épreuve. Dans un article classique qui date maintenant de 30 ans, Meehl et Rosen (1955) ont signalé qu'une épreuve peut sembler extrêmement prometteuse lorsqu'on compare un groupe de sujets atteints d'une maladie à un autre groupe de même taille mais dont les sujets ne souffrent pas de la maladie. Toutefois, si la prévalence de la maladie est significativement différente de 50 %, l'épreuve donnera un taux inadmissible de faux négatif ou de faux positif.

J'illustrerai brièvement ce fait. Carroll, Curtis et Mendels (1976) ont proposé l'épreuve de freinage à la dexaméthasone dans le diagnostic de la dépression endogène, en se basant sur les résultats résumés dans le tableau 5 qui montraient que l'épreuve pouvait différencier ce type de

malades des autres malades mentaux. En effet, leurs résultats montrent que la valeur prévisionnelle positive de l'épreuve est de 83 %, c'est-à-dire que 83 % de tous les résultats de laboratoire positifs identifient correctement les malades souffrant de dépression et que seulement 17 % attribuent une dépression à des sujets normaux (quoique 43 % des malades souffrant de dépressions seront incorrectement considérés comme normaux).

Tableau 5

Utilité de l'épreuve de freinage à la dexaméthasone (EFD), d'après un article original

		Critère diagnostique		
		Dépressions endogènes	Autres maladies	
Résultats de l'EFD	Positifs	24	5	29
	Négatifs	18	37	55
		42	42	84

Prévalence = 50% Valeur prévisionnelle positive = 24/29 = 83%

Adapté de Carroll et coll., 1976.

Toutefois, si l'épreuve est appliquée à tous les malades qui sont admis pour la première fois dans un service psychiatrique où la prévalence de la dépression endogène n'est que de 10 % (comme cela s'est fait dans certains hôpitaux), les résultats sont alors tout à fait différents.

Tableau 6

Résultats de l'EFD où la prévalence de dépression est de 10 %

		Critère diagnostique		
		Dépressions endogènes	Autres maladies	
Résultats de l'EFD	Positifs	57	107	164
	Négatifs	43	793	836
		100	900	1000

Prévalence = 10% Valeur prévisionnelle positive = 57/164 = 35%

Comme le montre le tableau 6, il n'y a plus que 35% des résultats positifs qui proviennent de malades souffrant réellement de dépression; 65 % des résultats sont donc des faux positifs et 43 % des cas réels passent encore inaperçus. (Au cas où nos collègues psychiatres se sentiraient attaqués ou incompétents, nous avons observé les mêmes résultats avec des épreuves effectuées dans chaque spécialité, allant du SMA-12 à l'ECG à l'effort.)

La quatrième leçon porte sur le désaccord clinique ou sur la raison pour laquelle deux cliniciens peuvent parvenir à des conclusions différentes concernant la présence ou l'absence d'un signe clinique ou d'un symptôme. Nous voulons parler ici de la variation provenant de l'une ou l'autre des sources suivantes : celui qui examine, celui qui est examiné et l'examen lui-même (voir le tableau 7). En plus de parler de l'origine de la variabilité dans chacun de ces domaines, nous traitons également de la façon dont on mesure l'accord entre les examinateurs, et nous mentionnons pourquoi on peut obtenir un pourcentage d'accord anormalement élevé lorsqu'on ne tient pas compte des effets du hasard. Prenons un exemple simple. Supposons que l'on demande à deux cliniciens de déterminer lesquels parmi 100 malades sont schizophrènes. Les deux cliniciens se sentent toutefois débordés de travail et n'ont pas le temps de s'occuper de cette étude, alors ils se disent: "Parmi les patients que j'examine, il y a environ 30 % de schizophrènes; je dirai donc tout à fait au hasard, sans même examiner ces malades, que 30 % sont schizophrènes et que 70 % ne le sont pas." En adoptant cette stratégie, les deux médecins seront d'accord dans l'ensemble sur 58 % des cas - ils porteront le même diagnostic pour neuf des schizophrènes et 49 des 70 sujets normaux. Par conséquent, dans une véritable étude où l'on aurait trouvé dans le même milieu clinique un accord de 65 % entre deux cliniciens, ce qui n'est pas rare en psychiatrie, il faudrait tenir compte de ce 58 % d'accord attribuable au hasard seulement.

Tableau 7

Sources d'erreur dans les mesures

Le médecin
- Variations biologiques auxquelles sont soumis les sens
- Consignation des déductions et non des preuves
- Erreurs provenant des diagnostics tout faits
- Erreurs provenant d'idées préconçues

Le malade
- Variations biologiques dans le système observé
- Effets de la maladie et du médicament
- Mémoire et rumination

L'examen
- Environnements perturbateurs
- Interactions perturbatrices
- Utilisation fautive ou défectuosité des outils diagnostiques

Tableau 8

Critères servant à évaluer le cheminement de l'étude clinique et le pronostic

1. A-t-on utilisé une cohorte de début?

2. A-t-on décrit la façon de recruter les sujets?

3. Le suivi a-t-il été complet?

4. A-t-on utilisé des critères objectifs dans l'évaluation des résultats?

5. L'évaluation des résultats a-t-elle été faite à l'aveugle?

6. A-t-on apporté des corrections pour des facteurs externes de pronostic?

La cinquième leçon est consacrée à des articles concernant le pronostic d'un trouble. Le tableau 8 donne les directives proposées dans le cadre du cours. On insiste surtout au cours de cette leçon sur la façon dont l'échantillon a été réuni au début et sur l'étendue du suivi. À moins que les malades n'aient été réunis en même temps et à un stade peu avancé de leur maladie (une "cohorte de début"), on peut considérer les résultats concernant le pronostic (et la prévalence dans ce cas) comme très suspects. Par exemple, lorsqu'on veut établir un pronostic chez des gens atteints de dépression, il est courant d'interroger tous les malades qui sont admis aux services internes avec ce diagnostic, concernant les accès précédents de dépression qu'ils peuvent avoir eus. Comme les malades chez qui les accès de dépression sont nombreux et fréquents ont beaucoup plus de chance de se trouver à l'hôpital au moment de l'étude, comparativement aux gens qui ont peu ou pas de récurrence, on obtiendrait des résultats bien sombres. La raison en est bien simple : notre méthode d'échantillonnage a fait que les malades qui ont un bon pronostic sont sous-représentés dans notre échantillon.

D'un autre côté, nos résultats pourraient être trop optimistes, car il y a un autre groupe qui n'est pas du tout représenté dans l'échantillon. Il s'agit des malades qui, au cours d'un accès de dépression ou par la suite, se suicident. Par conséquent, notre échantillon ne renfermerait aucun malade dont la dépression était si grave qu'elle leur a été fatale.

Entre ces deux pronostics, l'un beaucoup trop mauvais et l'autre beaucoup trop bon, où se situe donc le "véritable" pronostic? La réponse est simple : nous ne le savons pas et nous ne pouvons pas le savoir à partir d'une étude de ce genre, car il ne s'agissait pas d'une cohorte de début.

La sixième leçon porte sur les articles qui tentent de déterminer l'étiologie ou la cause des troubles; par exemple la schizophrénie est-elle attribuable à des facteurs génétiques ou environnementaux, la dépression est-elle causée par une rupture du rythme circadien ou la dyskinésie tardive provient-elle de l'usage chronique des phénotiazines?

Ce sont les critères énumérés dans le tableau 9 qui s'appliquent ici. Le premier critère insiste sur la pertinence du plan expérimental; s'agissait-il d'une étude randomisée contrôlée, d'une étude de contrôle ou simplement d'une étude de cas? Il va sans dire que plus le plan expérimental est structuré, plus les conclusions auxquelles on arrive concernant la cause sont vraisemblables. Les autres critères ont trait à la solidité, à la cohérence et à la pertinence de l'association entre la cause hypothétique et la maladie. Brièvement, on cherche à savoir si les résultats corroborent ceux des études précédentes, nos connaissances de l'épidémiologie et de la biologie de la maladie et si certaines règles logiques de base sont respectées -- la cause doit précéder les résultats et, dans la plupart des cas, lorsque la cause augmente, les résultats augmentent également.

Tableau 9

Critères utilisés dans l'évaluation de la cause

1. Existe-t-il des preuves à partir de véritables expériences effectuées chez les humains?

2. L'association est-elle forte?

3. L'association se répète-t-elle régulièrement d'une étude à l'autre?

4. La relation temporelle est-elle bonne?

5. Y a-t-il un gradient dose-réponse?

6. L'association a-t-elle un sens du point de vue épidémiologique?

7. L'association a-t-elle un sens du point de vue biologique?

8. L'association est-elle spécifique?

9. L'association est-elle semblable à une association causale déjà prouvée?

Avant que les gens ne pensent que ces critères ne s'appliquent qu'aux aspects de la médecine qui touchent les "sciences exactes", je vais donner quelques exemples en psychologie et en psychiatrie. En ce qui a trait au critère de dose-réponse, on serait porté à croire que s'il y a une composante génétique à la schizophrénie, les enfants dont l'un des parents est schizophrène devraient présenter un risque plus élevé que les enfants dont aucun des parents n'est schizophrène, et le fait d'avoir deux parents schizophrènes devrait augmenter encore davantage le risque. C'est ce que Gottesman a en fait observé (1979). De la même façon, la concordance devrait être plus élevée chez les jumeaux homozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes, ce qui encore là correspond à ce qu'on trouve dans la documentation (Gottesman et Schields, 1972).

D'un autre côté, la théorie selon laquelle l'autisme infantile précoce est causé par la froideur émotionnelle des parents (voir Eisenberg et Kanner, 1956) s'appuie sur des études de contrôle, où les enfants ont été identifiés au moyen des symptômes courants et les "causes", d'après l'anamnèse. On mesure donc la cause et l'effet simultanément et c'est une théorie, et non des données, qui détermine le sens de la causalité. Avec les mêmes données, Peck, Rabinovitch et Cramer (1949) ont émis l'hypothèse inverse: l'éloignement émotionnel des parents était lié à l'absence de réactions de la part de leur enfant, et non la cause de cette absence de réactions. Il faut donc des études bien conçues pour déterminer l'étiologie, autant en psychiatrie que dans d'autres branches de la médecine.

La septième leçon porte principalement sur les articles qui tentent de mesurer la qualité des soins à l'aide d'une vérification des dossiers; on utilise les critères figurant dans le tableau 10.

Tableau 10

Critères utilisés dans l'évaluation de la qualité des soins

1. L'étude porte-t-elle avant tout sur des actes posés vraiment par les cliniciens?

2. Les interventions cliniques ont-elles fait plus de bien que de mal?

   2a) Dans la négative, l'article portant sur une étude insistant sur les méthodes plutôt que sur les résultats et qui regroupait une cohorte de début a-t-elle été faite selon les règles, renfermait-elle tous les résultats pertinents, et considérait-elle le pronostic?

3. Les cliniciens, les malades et le type de pratique sont-ils semblables dans votre cas?

4. Les interventions cliniques ont-elles été mesurées selon des méthodes cliniques éprouvées?

5. Les interventions cliniques ont-elles été mesurées selon des méthodes scientifiques éprouvées?

6. A-t-on considéré la signification clinique et la signification statistique?

À la fin de cette leçon, l'étudiant devrait savoir à la fois ce qu'il ne peut pas et ce qu'il peut évaluer à l'aide du dossier. Par exemple, nous savons tous qu'un geste figurant au dossier a habituellement été posé. Cependant, même si un geste ne figure pas au dossier, cela ne signifie pas nécessairement qu'il n'a pas été posé; il peut l'avoir été sans avoir été inscrit au dossier. Par ailleurs, on ferme habituellement le dossier lorsque le patient reçoit son congé. Par conséquent, une

vérification des dossiers risque de ne pas relever les résultats désastreux, mais retardés, d'une intervention ou les résultats catastrophiques qui se produisent seulement dans une faible proportion de cas. Une révision des dossiers est donc pratiquement inutile lorsqu'on évalue uniquement les résultats d'une intervention.

D'autre part, une vérification bien menée peut s'avérer excellente si elle vise à évaluer les techniques utilisées dans la distribution des soins. L'expression "bien menée" nous renvoie à la conception de l'étude et nous devons nous rapporter aux critères utilisés dans les leçons précédentes pour effectuer la révision des dossiers. Insistons sur le fait que la vérification des dossiers peut être autre chose qu'une tâche ennuyeuse effectuée simplement pour satisfaire au comité d'agrément; si elle est bien conçue et bien exécutée, elle peut donner des renseignements utilisables.

La huitième leçon traite des évaluations économiques. Une fois qu'on a démontré qu'une intervention peut fonctionner dans des conditions idéales (efficacité virtuelle), qu'elle fonctionne également en pratique (efficacité réelle), et qu'elle rejoint les personnes qui en ont besoin (disponibilité), les cliniciens -- et souvent les administrateurs -- commencent à se poser des questions du genre "Combien cela coûte-t-il?" ou "Peut-on obtenir des résultats équivalents avec un investissement moins élevé?" (la politique de McNamara "more bang for the buck" (plus de boum pour la piastre), si chère au département américain de la Défense) ou "Lequel de deux programmes concurrents et très différents devons-nous financer avec les fonds limités dont nous disposons?". Étant donné qu'il s'agit là souvent d'un domaine inconnu pour les cliniciens, on consacre une bonne partie de cette leçon à leur présenter simplement les divers termes et concepts utilisés, comme ceux qui apparaissent dans le tableau 11.

L'autre point sur lequel on insiste au cours de cette leçon est le point de vue de l'évaluation. Par exemple, un programme qui se traduit par le transfert des malades de l'hôpital psychiatrique à l'hôpital de jour peut sembler excellent du point de vue de l'hôpital, car il génère plus de revenus avec un personnel peut-être moins nombreux. Toutefois, les malades et leur famille peuvent faire face à des pertes économiques dues au coût de transport, à la perte de revenus de membres de la famille qui doivent conduire le malade à l'hôpital et le ramener par la suite et qui ont à payer pour des médicaments qui étaient gratuits lorsque le malade était à l'hôpital.

La neuvième leçon a deux objectifs principaux. Tout d'abord, on demande à un ou deux étudiants d'apporter un article qui, à leur avis, mérite d'être évalué, qu'ils auront de préférence distribué à la fin du cours précédent. Ils mènent alors la discussion eux-mêmes de façon à mettre en pratique leurs connaissances fraîchement acquises. Dans certains cours, les étudiants ont apporté des articles qu'ils ont eux-mêmes écrits ou, mieux encore, des demandes de subvention qu'ils ont l'intention de présenter. Le deuxième but est moins didactique mais peut-être plus instructif : partager des pizzas et une bouteille de vin.

Tableau 11

Termes utilisés dans l'évaluation des soins de santé

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">A-t-on étudié les coûts et les conséquences des traitements envisagés?</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Comparaison de deux traitements ou plus?</td><td></td><td colspan="2">Non</td><td>Oui</td></tr>
<tr><td>Non</td><td>Examen des conséquences uniquement</td><td>Examen des coûts uniquement</td><td></td></tr>
<tr><td>Non</td><td colspan="2">Évaluation partielle
Description des résultats | Description des coûts</td><td>Évaluation partielle
Description des coûts et des résultats</td></tr>
<tr><td></td><td>Oui</td><td colspan="2">Évaluation partielle
Évaluation de l'efficacité virtuelle ou de l'efficacité réelle | Analyse des coûts</td><td>Évaluation complète
Analyse de réduction des coûts
coût-efficacité
coût-avantage
coût-utilité</td></tr>
</table>

Comment organiser un cours

Il est important de se rappeler que les grandes lignes du cours que j'ai présenté ne sont pas coulées dans le béton; on peut varier le contenu du cours selon l'auditoire prévu. Par exemple, dans le cours que j'ai donné à des résidents en psychiatrie, j'ai ajouté une séance au début sur certains principes statistiques de base. Soit que ces médecins n'aient jamais eu d'introduction aux statistiques, soit qu'ils aient oublié ce qu'ils ont appris et qu'ils sentent le besoin d'avoir ne serait-ce qu'une introduction aux divers tests statistiques utilisés dans les articles qu'ils lisent.

Une fois les sujets choisis, nous réunissons habituellement un comité formé de sept ou huit membres, un membre pour chaque leçon. Leur tâche est résumée dans le tableau 12. Les membres du comité ont comme première tâche de définir les objectifs de la leçon. Ces objectifs peuvent être choisis parmi ceux que nous avons présentés, ou ils peuvent être modifiés de façon à convenir à l'auditoire donné.

Pour étoffer la leçon, nous commençons par présenter un scénario clinique, comme celui du tableau 13, qui est utilisé pour la leçon sur le

traitement. Ce scénario présente un problème aux étudiants, une situation clinique typique qu'ils peuvent rencontrer réellement dans leur pratique quotidienne. Pour répondre à la question, les étudiants reçoivent deux ou trois articles provenant de revues médicales qui traitent de la question. Ces articles ne sont pas choisis parce qu'ils sont particulièrement bons ou mauvais; nous essayons de choisir des articles qui sont représentatifs de ceux que les étudiants trouvent dans les revues médicales qu'ils ont l'habitude de lire. De là l'importance de choisir soigneusement les membres du comité, des personnes qui connaissent la littérature dans leur domaine et qui peuvent mettre la main sur des articles types. Il faut garder à l'esprit que, la première fois, les articles choisis ne seront pas des articles idéaux; ils peuvent être écrits dans un style trop emphatique, comporter des gaffes évidentes qui peuvent distraire les étudiants des points que vous voulez relever, etc. Il faut être prêt à remplacer les articles; en me reportant à nouveau au cours que nous avons mis sur pied en psychiatrie, la moitié seulement des articles que nous utilisons maintenant avaient été choisis à l'origine il y a cinq ans. De plus, les articles que j'utilise lorsque je donne le cours dans un autre milieu sont un peu différents que ceux que j'utilise dans mon milieu; leur formation particulière fait que les étudiants dans mon milieu s'intéressent davantage aux articles d'un domaine - l'anorexie mentale et la boulimie - que les résidents dans un autre milieu.

Tableau 12

Établissement du plan d'un cours

1. Déterminer les objectifs de chaque leçon.

2. Choisir deux ou trois articles typiques dans le domaine considéré.

   2a) Être prêt à remplacer les articles quand vous ou vos étudiants en trouvez de meilleurs.

3. Rédiger un scénario présentant à l'étudiant un problème clinique qu'il doit résoudre à l'aide des articles.

4. Préparer un guide du professeur, en répondant aux questions de la feuille de travail.

La troisième tâche consiste à choisir un ou deux articles portant sur des méthodes qui peuvent aider les étudiants à évaluer ce qu'il lisent dans les revues médicales. Il va sans dire que nous utilisons les articles écrits par divers membres de notre département. Vous pourriez toutefois choisir d'autres guides satisfaisant davantage à vos besoins.

Tableau 13

Scénario pour la leçon sur le traitement

Vous examinez une malade, M^me^ Sanschagrin, pour laquelle on a déjà posé un diagnostic de psychose maniaco-dépressive. Elle prend actuellement de l'imipramine, 50 mg tid, mais elle ne va pas bien; elle est extrêmement déprimée, soupçonneuse et a l'impression de changements corporels lorsqu'on lui parle. Vous demandez si vous devriez prescrire des électrochocs dans son cas. Elle n'a pas reçu d'électrochocs depuis le premier diagnostic il y a six ans et elle est dans une bonne forme physique.

Lire les tirés à part ci-joints:

Freeman, C.P.L. et Basson, J.V. (1978). Double blind controlled trial of electro-convulsive therapy (ECT) and simulated ECT in depressive illness. The Lancet, 8 April, 738-740.

Johnstone, E.C. et al. (1980). The Northwick Park electroconvulsive therapy trial. The Lancet, 20 December, 1317-1320.

"How to read a clinical journal. V: To distinguish useful from useless or even harmful therapy."

La dernière tâche, que est peut-être également la plus difficile, est d'élaborer un guide du professeur. Nous ne nous attendons pas à ce que le premier comité formé soit le seul à donner le cours; si tout se passe comme dans notre cas, la demande ira croissante et vous aurez besoin de nouveaux professeurs. À notre avis, il est également judicieux de faire participer de nouvelles personnes périodiquement, simplement pour apporter des idées nouvelles. Comme je l'ai mentionné, les étudiants reçoivent une feuille de travail pour chaque article, dans laquelle leur sont posées des questions sur les critères définis pour chaque leçon. Le guide du professeur renferme les réponses aux questions et l'explication de chaque réponse. Nous pouvons ainsi utiliser le vieux dicton de la faculté de médecine "Voyez un médecin, soyez un médecin, formez un médecin." Tous les professeurs que nous avons maintenant ont déjà suivi le cours en tant qu'étudiants, ont déjà agi à titre de professeurs adjoints avec des personnes plus qualifiées et ont ensuite donné leur propre cours. Le guide du professeur facilite cette transition et assure un certain degré de continuité et d'uniformité d'un professeur à l'autre. À la fin de chaque leçon, on donne un guide à chacun des étudiants pour qu'il puisse s'y référer plus tard et découvrir les erreurs.

Notre expérience du cours

Comme je l'ai mentionné, le cours d'évaluation critique a d'abord été un cours général donné pendant le déjeuner, puis il s'est divisé en un certain nombre de cours particuliers couvrant la plupart des spécialités médicales et d'autres disciplines du domaine de la santé. Au cours des quatre dernières années, nous avons offert des ateliers d'une semaine pour des gens venus d'autres établissements, dans le but de leur montrer comment organiser ces cours dans leur milieu. D'autres ateliers ont été tenus à la Société pour la recherche en soins primaires en médecine interne, à Brasilia et à la Faculté de médecine du Sichuan. En juin 1983, plus de 2000 personnes, des membres de la faculté, des résidents, des étudiants en médecine, des infirmières, des étudiants en physiothérapie et des personnes invitées, ont suivi le cours. On garde contact avec les anciens étudiants dans d'autres milieux grâce à la Banque internationale de ressources; les anciens étudiants peuvent s'informer à propos des articles qui sont utilisés ici ou ailleurs et on les encourage à envoyer leur propre version du cours.

Il serait assez hypocrite de notre part de préconiser qu'il faut prouver l'efficacité d'une intervention avant de l'utiliser et ne pas évaluer l'utilité des cours que nous donnons. En 1980, Kathy Bennett et d'autres membres du service ont justement effectué une telle évaluation, à l'aide d'externes qui ont pris part à notre programme (Bennett, Haynes, Neufeld, Tugwell et Sackett, 1984). Des professeurs dans deux hôpitaux d'enseignement ont reçu une formation spéciale sur la façon d'utiliser le cours d'évaluation critique; les professeurs dans les deux autres hôpitaux d'enseignement ont servi de témoins. Tous les externes qui ont suivi les cours donnés par ces professeurs ont subi un examen écrit au début et à la fin de la rotation. Les problèmes qu'ils ont eu à résoudre étaient semblables à ceux que l'on retrouve dans les leçons portant sur l'évaluation critique du traitement et du diagnostic. En bref, les résultats indiquent que non seulement les "externes expérimentaux" ont augmenté leurs aptitudes à évaluer de façon critique les problèmes de traitement et de diagnostic, mais les externes servant de témoins ont en fait eu une moins bonne note au début. Bennett entreprend maintenant une étude plus élaborée de l'évaluation critique, dans le cadre de sa thèse de maîtrise. Nous espérons prendre connaissance de ses résultats bientôt.

Je conclurai en disant que nous croyons qu'il est indispensable que tous les praticiens qui dispensent des soins de santé puissent porter un jugement sur le contenu de la documentation. Elle est révolue cette période où ce que nous avions appris à l'école nous suffisait pendant toute notre carrière. Pour rester au courant des progrès dans l'exercice de notre profession, nous devons lire, mais lire de façon critique, de façon à ne pas accepter aveuglément toute nouvelle mode ou tout traitement dont l'efficacité n'a pas encore été prouvée. Cela est particulièrement important de nos jours, alors que les nouvelles épreuves diagnostiques et les nouvelles interventions coûtent de plus en plus cher tout en promettant une amélioration marquée des soins. Les progrès de la biotechnologie seront mieux utilisés si nous pouvons améliorer notre capacité de les évaluer.

RÉFÉRENCES

Bennett, K.B., Haynes, R.B., Neufeld, V.R., Tugwell, P. et Sackett, D.L. (1984). A controlled trial of teaching critical appraisal of the medical literature to M.D. clinical clerks. McMaster University.

Carroll, B.J., Curtis, G.C. et Mendels, J. (1976). Neuroendocrine regulation in depression: II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. Archives of General Psychiatry, 33, 1051-1058.

Cobb, I.A., Thomas, G.I., Dillard, D.H., Merendino, K.A. et Bruce, R.A. (1959). An evaluation of internal-mammary artery ligation by a double-blind technic. New England Journal of Medicine, 260, 1115-1118.

De Solla Price, D. (1975). Science Since Babylon. New Haven: Yale University Press.

Gottesman, I.I. (1979). Schizophrenia and genetics: Toward understanding uncertainty. Psychiatric Annals, 9, 26-37.

Gottesman, I.I. et Shields, J. (1972). Schizophrenia and genetics: A twin study vantage point. New York: Academic Press.

Meehl, P.E. et Rosen, A. (1955). Antecedent probability and the efficacy of psychometric signs, patterns, or cutting scores. Psychological Bulletin, 52, 194-216.

Miao, L.L. (1977). Gastric freezing: An example of the evaluation of medical therapy by randomized clinical trials. In J.P. Bunker, B.A. Barnes et F. Mosteller (Eds.), Costs, risks, and benefits of therapy (pp. 198-211). New York: Oxford University Press.

Oliver, M.F., Heady, J.A., Morris, J.N. et Cooper, J. (1978). A co-operative trial in the prevention of ischaemic heart disease using clofibrate: Report from the Committee of Principal Investigators. British Heart Journal, 40, 1069-1118.

Riley, M.W. (1984). Reducing "information overload" in the teaching of pharmacology: The "200 drug list." Journal of Medical Education, 59, 508-511.

Schwartz, G.E. et Shapiro, D. (1973). Biofeedback and essential hypertension: Current findings and theoretical concerns. In L. Birk (Ed.), Biofeedback: Behavioral medicine, (pp. 133-143). New York: Grune and Stratton.

Streiner, D.L. (1983). Separating the wheat from the chaff: How to locate and use the best available literature. In D. P. Lumsden (Ed.), Community mental health action: Primary prevention programming in Canada (pp.62-69). Ottawa: Canadian Public Health Association.

Warren, K.S. (1981). Selecting aspects of the biomedical literature. In K.S. Warren (Ed.), Coping with the biomedical literature: A primer for the scientist and the clinician (pp. 17-32). New York: Praeger.

Annexe A

Articles faisant partie des séries d'évaluations critiques

1. Le désaccord clinique

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. (1980). Clinical disagreement. I: How often it occurs and why. Canadian Medical Association Journal, 123, 499-504.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. (1980). Clinical disagreement. II. How to avoid it and how to learn from one's mistakes. Canadian Medical Association Journal, 123, 613-617.

2. Comment lire des publications cliniques

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. (1981). How to read clinical journals. I: Why read them and how to start reading them critically. Canadian Medical Association Journal, 124,555-558.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. (1981). How to read clinical journals. II: To learn about a diagnostic test. Canadian Medical Association Journal, 124, 703-710.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. (1981). How to read clinical course and prognosis of disease. Canadian Medical Association Journal, 124, 869-872.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. (1981). How to read clinical journals. IV: To determine etiology or causation. Canadian Medical Association Journal, 124, 985-990.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. (1981). How to read clinical journals. V: To distinguish useful from useless or even harmful therapy. Canadian Medical Association Journal, 124, 1156-1162.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. (1984). How to read clinical Journals. VI: To learn about the quality of clinical care. Canadian Medical Association Journal, 130, 337-381.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. (1984). How to read clinical journals. VII: To understand an economic evaluation (Part A). Canadian Medical Association Journal, 130, 1428-1433.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. (1984). How to read clinical journals. VIII: To understand an economic evaluation (Part B). Canadian Medical Association Journal, 130, 1542-1549.

3. Interprétation des données diagnostiques

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics (1983). Interpretation of diagnostic data. I: How to do it with pictures. Canadian Medical Association Journal, 129, 429-432.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics (1983). Interpretation of diagnostic data. II: How to do it with a simple table (Part A). Canadian Medical Association Journal, 129, 559-564.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics (1983). Interpretation of diagnostic data. III: How to do it with a simple table (Part B). Canadian Medical Association Journal, 129, 705-710.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics (1983). Interpretation of diagnostic data. IV: How to do it with a more complex table. Canadian Medical Association Journal, 129, 832-837.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics (1983). Interpretation of diagnostic data. V: How to do it with simple maths. Canadian Medical Association Journal, 129, 947-954.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics (1983). Interpretation of diagnostic data. VI: How to do it with more complex tables. Canadian Medical Association Journal, 129, 1093-1099.

DISCUSSION ET SYNTHÈSE

J.M. CLEGHORN, M.D.

Note de la rédaction

On a demandé au Dr J.M. Cleghorn de participer à ce colloque et d'en faire une sorte de synthèse, tout en y ajoutant sa propre vision de l'avenir.

Il a parlé à deux reprises, la première fois après la partie II de ce document, à la page 203, dans un article intitulé "Visualisation du cerveau à l'aide de la tomographie par positrons - Un pont scientifique".

Dans ses observations finales qui concluent le colloque, il se réfère non seulement au matériel publié dans ce document mais également aux contributions du Dr Patrick McGeer et du Dr Stuart Smith. La rédaction regrette de ne pas avoir pu publier leurs articles qui étaient très approfondis. Le Dr Cleghorn donne néanmoins les grandes lignes de leurs exposés.

Dr Cleghorn

Tout d'abord, je désire remercier ceux qui ont organisé la conférence car nous avons eu le privilège d'assister à une excellente série d'exposés. Il s'agit d'une expérience des plus instructives, et la publication qui en résultera atteindra certainement les normes internationales d'excellence et constituera une mise à jour critique des principaux sujets de discussion dans le domaine de la psychiatrie clinique, de la biotechnologie et des problèmes socio-économiques apparentés.

Il y a certains renseignements pratiques qu'il faudrait peut-être porter à la connaissance de ceux qui oeuvrent dans le domaine de la santé mentale : 1) l'information aux familles dans les cas d'alcoolisme; 2) les questions clés que les médecins devraient utiliser dans le but de détecter l'alcoolisme, et les deux tests de laboratoire mentionnés; 3) les nouveaux traitements de l'anxiété et leur efficacité. Ces renseignements ont été largement mis à la disposition des psychiatres et il serait intéressant de déterminer dans quelle mesure la population est au courant de ces renseignements et jusqu'à quel point les médecins de famille et d'autres professionnels en santé mentale sont au courant de ces renseignements et, le cas échéant, élaborer un programme approprié d'information.

Nous devrions être fiers que les exposés aient été excellents et qu'ils aient atteint les normes internationales. Il ne s'agit pas simplement d'une question de fierté nationale qui, comme le Dr Dear l'a mentionné ce matin, pourrait être une fausse source de motivation pour réussir. Je crois plutôt que lorsque les Drs Mustard et Smith ont dit qu'il fallait que notre pays réalise son potentiel scientifique, ils faisaient une allusion à peine voilée à la fierté personnelle qu'ils partagent et, à mon

sens, il s'agit d'une fierté légitime car elle survient lorsqu'on se réalise pleinement et qu'on a la possibilité d'apporter sa contribution personnelle.

Les progrès de la technologie sont si rapides qu'il est presque certain que nous aurons l'occasion de faire des recherches qui pourront modifier radicalement nos idées sur les principales maladies mentales au cours des prochaines années. Il est très difficile de dire s'il en résultera des traitements sûrs et pratiques mais le progrès est si rapide qu'il serait vraiment déplorable de le freiner maintenant. Nous ne sommes pas faibles en neurobiologie au Canada, loin de là. Nous avons beaucoup investi au cours des dernières décennies et nombreux sont ceux qui, parmi nos prédécesseurs, ont consacré leur vie à préparer le terrain et à permettre que de telles occasions s'offrent à nous maintenant.

S'il y a de sérieuses lacunes dans les sciences neurologiques appliquées aux troubles mentaux au Canada, on n'en a pas parlé au cours de cette réunion.

Il y a toutefois certains problèmes. Par exemple, l'insécurité liée au financement est un problème grave qui décourage certains jeunes chercheurs de poursuivre leurs recherches dans le domaine. De plus, il faudra renforcer la recherche clinique en psychiatrie dans certains centres si nous voulons réussir. Dans une étude que j'ai faite sur les services de psychiatrie il y a un an, je me suis aperçu qu'il y avait des postes disponibles. Tout ce dont nous aurions besoin pour le moment, c'est d'un ou deux chercheurs dans chaque centre. Il y a quelques étudiants dans nos facultés de médecine qui commencent à se rendre compte des possibilités qui s'offrent à eux; nous commençons à attirer certains des meilleurs étudiants en recherche dans les sciences neurologiques qui touchent à la psychiatrie. Il faudra attendre encore quelques années avant que ces étudiants puissent se joindre à nous mais il faut saisir l'occasion maintenant. Aux États-Unis, on observe la même tendance, à Harvard, par exemple. Il y a un nombre de plus en plus important d'étudiants doués qui tentent de réussir dans le domaine. La situation est difficile pour eux, étant donné qu'on sabre actuellement dans les budgets de recherche aux États-Unis. Pourquoi ne donnerions-nous pas la possibilité à quelques-uns de ces individus d'exprimer leur talent et, par la même occasion, de renforcer nos rangs. Je ne crois pas qu'il faille une injection massive de fonds pour augmenter notre élan dans ce domaine, pour établir un programme national contre l'"ennemi qui habite nos murs".

Le Dr Dear a soutenu qu'on insiste beaucoup trop sur la technologie et qu'on ignore certains aspects sociaux très pratiques des problèmes de santé, comme le logement. Je crois qu'il est important d'établir une distinction entre les dépenses excessives consacrées à la technologie dans le système de soins de santé (par exemple, les appareils de tomographie par ordinateur dans toutes les petites villes du Canada) et la technologie servant à produire de nouvelles connaissances qui pourraient donner lieu à des traitements peu coûteux. De plus, la technologie appliquée à la médecine générale a généré des coûts prodigieux car elle prolonge la vie des personnes souffrant d'incapacité. Il est peu probable que cela se produise

dans le domaine des maladies mentales. Nos malades souffrent d'incapacité mais la plupart d'entre eux ne meurent pas jeunes. Leur incapacité coûte très cher à la société et il sera important de déterminer si les nouvelles découvertes qui se feront au cours des vingt prochaines années ne diminueront pas en fait le coût des maladies mentales.

Le Dr McGeer a fourni un argument de plus à ceux qui soutiennent que les soins de santé doivent être accessibles à tous les citoyens au Canada. Il a affirmé que ceux qui souffrent de maladies mentales ne peuvent pas recevoir une aide légitime dans le système de soins de santé car il n'existe pas de traitement efficace. Poussé à son extrême, cet argument signifierait qu'il est inconstitutionnel de ne pas soutenir la recherche qui tente de résoudre ces problèmes. Le Dr McGeer voulait peut-être dire, en termes plus modestes, que nous sommes en même temps si loin et si près de faire d'importantes découvertes. Il a insisté sur le fait que les techniques de visualisation, quoique très coûteuses, sont les seules solutions possibles dans certains cas. D'après le Dr Mustard, nous risquons de ne pas être à la hauteur sur la scène internationale. En l'absence d'une politique nationale, nous avons éparpillé nos ressources : d'un côté les excellentes ressources techniques de l'Université de la Colombie-Britannique et de l'autre, une équipe incomparable de chercheurs à l'Université McMaster mais disposant de techniques de visualisation moins adéquates. Le Dr Mustard a déclaré qu'il s'agissait d'un exemple classique d'une mauvaise distribution des ressources et il l'a attribué à l'absence d'une politique nationale. Il a insisté sur la nécessité de concentrer les ressources dans certains centres. On pourrait également créer un consortium de chercheurs comme cela s'est fait sous l'égide du Canadian Institute for Advanced Research. Ces idées sont peut-être judicieuses et innovatrices, mais on peut presque dire qu'elles ne sont pas canadiennes. Il n'existe pas au Canada de mécanismes pour établir une politique nationale ou pour concentrer les ressources. En Ontario, nous avons plus d'universités que de fonds disponibles pour préserver la qualité de ces universités, mais il est impensable d'en éliminer même une au profit des autres. Au Canada, nous accordons plus de valeur à l'équité, à la conciliation et à l'égalité régionale qu'aux réalisations.

Parmi les nombreux points intéressants qu'a soulevés le Dr Stuart Smith, il y a la nécessité d'avoir une industrie pharmaceutique et une industrie d'instruments médicaux au Canada. Il y a eu malentendu et certains ont cru que la science serait alors à la remorque des besoins de l'industrie. À mon avis, le Dr Smith a voulu dire que lorsque la science est à l'origine d'un produit commercialisable, nous devrions avoir la possibilité de le fabriquer, de le vendre et de faire des profits. Il faut en effet que le pays augmente ses richesses pour subventionner la science et pour faire un meilleur usage des talents qui existent dans la communauté scientifique canadienne. De plus, la possibilité que la science puisse générer des profits encourage le financement provenant de sources privées. Il y a plusieurs donateurs privés qui seraient prêts à s'engager dans la recherche et le développement à long terme, à condition qu'ils puissent entrevoir une possibilité d'autofinancement à long terme.

M. Moriarity a reproché au Dr Smith de ne pas comprendre la situation au Canada. Il a affirmé que notre industrie pharmaceutique, nous ne la possédons pas. Il a donné beaucoup d'exemples de professeurs d'université ayant mis au point des systèmes d'analyse qui sont devenus par la suite de petites entreprises. Toutefois, il a fait observer que lorsque l'occasion se présente de mettre les produits sur le marché aux États-Unis, il est impossible de le faire par suite du manque de fonds nécessaires pour développer un marché. Les petites entreprises en question doivent plutôt passer un contrat avec un distributeur aux États-Unis. Je crois que ce point de vue revient à accepter notre situation au Canada, ce que certains d'entre nous ont de la difficulté à faire.

Si nous n'arrivons pas à persuader notre gouvernement d'avoir un plan concerté appliqué à la technologie de pointe dans le domaine des sciences neurologiques appliquées, nous devrons donc choisir de petits projets réalisables et conçus de façon intelligente. On en a souligné un grand nombre au cours de cette réunion et beaucoup d'entre eux seront menés à bien, peu importe le résultat des discussions que nous avons tenues ici. J'ai bien peur que ce soit là le choix réaliste, mais il serait regrettable que nous ne puissions pas donner notre pleine mesure.